

Studien zur Synthese von Vinyl-Diazirinen und des marinen Naturstoffs  
Psammaplin A

Von der Fakultät für Lebenswissenschaften

der Technischen Universität Carolo-Wilhelmina zu Braunschweig

zur Erlangung des Grades

einer Doktorin der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

genehmigte

D i s s e r t a t i o n

von Tina Bohlmann  
aus Achim

1. Referent:	Professor Dr. Thomas Lindel
2. Referent:	Professor Dr. Stefan Schulz
eingereicht am:	04.07.2018
mündliche Prüfung (Disputation) am:	17.09.2018

Druckjahr 2018

### **Vorveröffentlichungen der Dissertation**

Teilergebnisse dieser Arbeit wurden mit Genehmigung der Fakultät für Lebenswissenschaften, vertreten durch den Mentor der Arbeit, in den folgenden Tagungsbeiträgen vorab veröffentlicht:

T. Bohlmann, T. Lindel, „On the Way to Fluorescent Psammaphin A Derivatives”, BOCC-Konferenz, Tutzing, 29.09.-04.10.2013 (Poster).

T. Bohlmann, T. Lindel, „Towards the synthesis of geraniol-based diazirines”, MINAS-Symposium, Hannover, 21.01.2014 (Vortrag).

T. Bohlmann, T. Lindel, „On the Way to Fluorescent Psammaphin A Derivatives”, JCF-Frühjahrssymposium Jena, 26.-29.03.2014 (Poster).

T. Bohlmann, T. Lindel, “Diazirine functionalized terpenes”, ORCHEM, Weimar, 15.-17.09.2014 (Poster).

T. Bohlmann, T. Lindel, „About the challenge to synthesize allyl diazirines”, PacifiChem, Hawaii, 15.-20.12.2015 (Poster).

T. Bohlmann, T. Lindel, „On the difficulty of accessing vinyl diazirines”, MINAS-Symposium, Burg Warberg, 01.-02.08.2016 (Vortrag).

## Danksagung

Besonders möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Thomas Lindel für die spannende Themenstellung, die vielen Diskussionen über neue Perspektiven und Alternativen während der eigenständigen Forschung bedanken.

Bei Prof. Dr. Stefan Schulz bedanke ich mich herzlich für die Übernahme des Korreferats. Prof. Dr. Uwe Schröder danke ich für die Übernahme des Prüfungsvorsitzes.

Ganz herzlich möchte ich mich bei der Graduate School MINAS Microbial Natural Products für die Unterstützung durch ein Promotionsstipendium, sowie für die interessanten, motivierenden Promovierendentreffen bedanken.

Bei Dr. Kerstin Ibrom, Petra Holba-Schulz, Gabriele Kraft, Karin Kadhim, Dr. Ulrich Papke, Cornelia Mlynek, sowie den weiteren Mitarbeitern der analytischen Abteilungen bedanke ich mich für die zahlreichen NMR-, UV/VIS- und Massen-Messungen sowie die Diskussionen der Ergebnisse.

Den Mitarbeitern des ZLChem, der Werkstatt, der Elektronik und dem Glasbläser danke ich für die Geräteinstandhaltung und die Chemikalienverwaltung.

Bei Dr. Nils Marsch und Jan-Hendrik Lang möchte ich mich sehr für die kritische Durchsicht meiner Arbeit bedanken. Des Weiteren möchte ich insbesondere Dr. Johannes Wefer, Dr. Björn Raimer, Dr. Carlo Allmann, Dr. Nils Marsch, Maren Ballhaus, Dr. Alex Frichert Jan-Hendrik Lang, sowie Anne Klewe für die guten Diskussionen (manchmal auch abseits von Forschungsthemen) und die schöne Zeit im Arbeitskreis danken.

Bei den restlichen aktuellen und ehemaligen Mitgliedern des Arbeitskreises Dr. Santosh Kumar Adla, Dr. Werner Telle, Dr. Bohdan Snovydyvych, Dr. Thomas Wartmann, Dr. Fabia Hentschel, Brigitte Brinkmann, Viktoria Butsch, Fanru Meng-Leopold, Marco Moneke, Mario Kock, Nicola Matthieu Mann, Steffen Mende, Jan-Niklas Schäckermann, Rurik Doherr und Nils-Eckhard Kanitz möchte ich mich für die gute Arbeitsatmosphäre bedanken.

Meinen F-Praktikanten danke ich für die engagierte Mitarbeit im Labor. Bei den Sekretärinnen Frau Salomon, Frau Weiss und Frau Dietz bedanke ich mich sehr für das organisatorische Engagement und die Hilfsbereitschaft. Dem FIOC mit Brigitte Brinkmann und Dagmar Goedecke danke ich für die Finanzierung meiner Tagungsbesuche.

Ganz herzlich möchte ich mich bei meinen Eltern für jegliche Unterstützung sowie bei meinem Bruder und Evagelia Simogiannis für den unerschütterlichen Glauben an mich bedanken. Mein größter Dank gilt euch - meinen Freunden und meiner Familie.



1	Zusammenfassung.....	1
2	Einleitung .....	7
2.1	Psammaplin A, ein mariner und biologisch aktiver Naturstoff .....	7
2.1.1	Isolierung und Strukturaufklärung des Naturstoffs .....	8
2.1.2	Bioaktivität.....	12
2.1.3	Fluoreszenzmarkierung.....	17
2.1.4	Synthetische Zugänge zum Psammaplin A .....	20
2.2	Photoaffinitätsmarkierung.....	26
2.2.1	Photophore .....	27
2.2.2	Diazirin-Funktionalisierung von Naturstoffen .....	31
2.3	Zielsetzung der Arbeit .....	39
3	Diskussion und Ergebnisse .....	41
3.1	Synthese eines fluoreszierenden Psammaplin A-Analogons .....	41
3.1.1	Synthese des Cumarin-Bausteins via von Pechmann-Kondensation.....	41
3.1.2	Riley-Oxidation des 4-Methylcumarins .....	42
3.1.3	Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung.....	44
3.1.4	Einführung der Oxim-Funktion.....	47
3.1.5	Verseifungsexperimente.....	49
3.1.6	Kupplungsexperimente.....	51
3.1.7	Ein neuer Weg zur Synthese eines Cumarin-Psammaplin A .....	54
3.2	Studien zu Vinyl-Diazirinen.....	65
3.2.1	Synthese des Diazirins über ein Tosyloxim .....	66
3.2.2	Weitere Experimente mit dem Keton .....	69
3.2.3	Studie mit Vinyl-Ketonen .....	74
3.2.4	Eine alternative Synthesemethode .....	77
3.2.5	Untersuchung der Reaktion durch $^{19}\text{F}$ -NMR-Experimente .....	80
3.2.6	Synthese des Tosyloxims.....	83
3.2.7	Diazirin Synthese über Imine.....	85
4	Experimenteller Teil.....	88
4.1	Analytik, Geräte, Reagenzien und Arbeitsmethoden .....	88
4.2	Arbeitsvorschriften zur Synthese des Cumarin-Psammaplin A 45 .....	91

---

4.3	Arbeitsvorschriften zur Synthese des Cumarin-Psammaphin A-Analogons 150 ....	104
4.4	Arbeitsvorschriften zu Studien über Vinyl-Diazirine .....	113
4.4.1	Arbeitsvorschriften zu den Kapiteln 3.2.1, 3.2.2 und 3.2.3 .....	113
4.4.2	Arbeitsvorschriften zu den Kapiteln 3.2.4 bis 3.2.7 .....	124
5	Abkürzungsverzeichnis.....	139

## 1 Zusammenfassung

Das Verständnis biochemischer Prozesse ist von großem wissenschaftlichen Interesse um Wirkstoffe und deren Wirkungsweise unter pharmakologischen Gesichtspunkten zu optimieren.

Zur Untersuchung biochemischer Zusammenhänge wurden verschiedene Markierungsmethoden entwickelt, welche sowohl in vitro als auch in vivo angewendet werden können. Diese Arbeit behandelt dabei sowohl Aspekte der Photoaffinitäts-, als auch der Fluoreszenzmarkierung zur Erforschung biologisch aktiver Moleküle. Zum einen erfolgte die Synthese eines fluoreszierenden Psammaplin A-Derivats und zum anderen wurden Studien zur Generierung eines photoaktivierbaren Farnesylpyrophosphats durchgeführt.

### Zur Fluoreszenzmarkierung von Psammaplin A

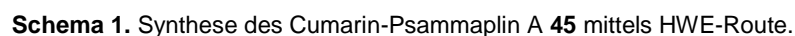
Der erste Teil der Arbeit behandelt die Synthese eines fluoreszierenden Psammaplin A-Analogons **45**.

Aus Schwämmen den Ordnungen Verongida und Tetractinellida wurde der marine Naturstoff Psammaplin A (**4**) isoliert. In vielen Studien wurde dessen Bioaktivität gegenüber verschiedenen Organismen belegt. Dabei wurde auch gezeigt, dass Psammaplin A (**4**) Histon-Deacetylasen (HDAC) inhibiert. HDAC-Inhibitoren sind vielversprechende Wirkstoffe für die Krebstherapie und so von großem Interesse in der Forschung. Verschiedene synthetische Zugänge zum Psammaplin A (**4**) sind publiziert worden. Zur Untersuchung der Psammaplin A-HDAC-Wirkbeziehung sollte ein fluoreszierendes Psammaplin A-Analogon **45**, basierend auf der von T. Lindel et al. beschriebenen Horner-Wadsworth-Emmons (HWE)-Route, synthetisiert werden.

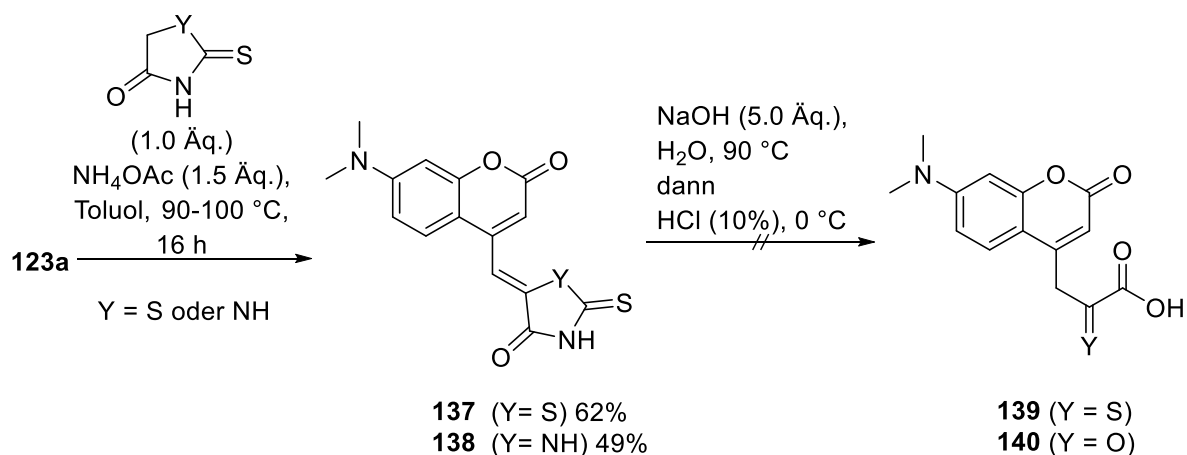
#### *Synthese via HWE-Route*

Auf der Grundlage der Ergebnisse der Masterarbeit wurde die Synthese eines Cumarin-Psammaplin A-Derivats fortgesetzt. Ausgehend von Phenol **120** wurde über eine von Pechmann-Reaktion und anschließende Riley-Oxidation der Cumarinaldehyd **123a** erhalten. Anschließend wurde die HWE-Olefinierung durchgeführt. Jedoch lagen die Ausbeuten zwischen 0 und 82% und es gelang nicht, diese Reaktion zuverlässig zu reproduzieren. Im nächsten Schritt wurde das Oxim **131a** mittels Hydroxylaminhydrochlorid generiert. Nach Optimierung der Verseifung wurde die Säure **136a** in einer Ausbeute von 98% erhalten. Schließlich konnte über diese Route unter den Kupplungsbedingungen von H.-G. Park et al.<sup>[45]</sup>



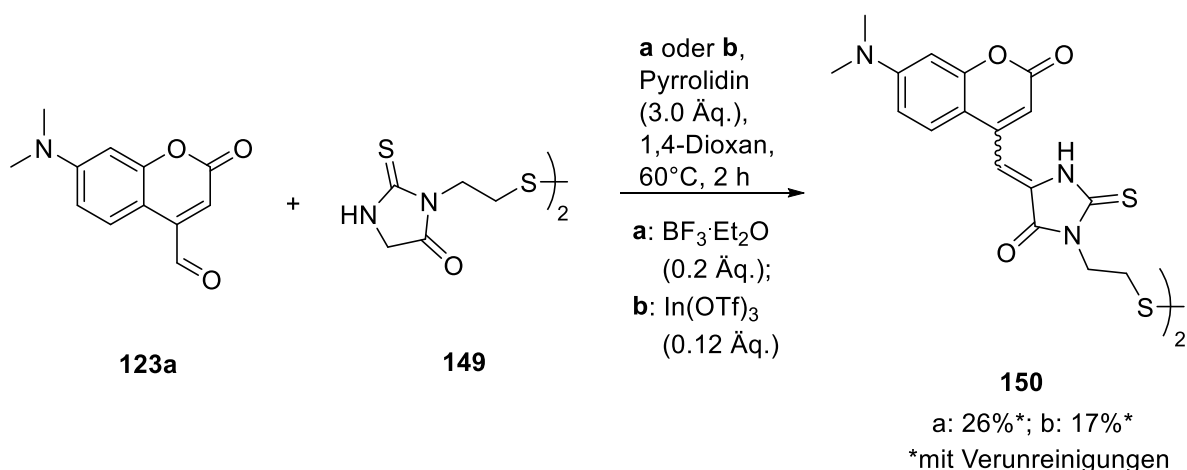


Basierend auf den Ergebnissen der vorangegangenen Route, wurde ausgehend vom Aldehyd **123a** eine Knoevenagel-Kondensation mit Rhodanin **141** ( $Y = S$ ) und Thiohydantoin **142** ( $Y = NH$ ) durchgeführt. Durch Synthese dieser neuartigen Cumarin-Rhodanin- bzw. Cumarin-Thiohydantoin-Verbindungen wurde ebenfalls versucht, zum Psammaplin A-Derivat **150** zu gelangen. Ähnliche synthetische Zugänge zum Psammaplin A wurden bereits von Liu et al. und Harburn et al. beschrieben. Jedoch gelang die Spaltung des Rhodanins **137** bzw. des Thiohydantoins **138** im nächsten Schritt nicht (Schema 2).



**Schema 2.** Knoevenagel-Kondensation des Aldehyds **123a** mit Rhodanin **141** bzw. 2-Thiohydantoin **142** in Anlehnung an die Synthesen von Liu et al. und Harburn et al.

Auf diesem Wege gelang auch die Synthese des Psammaplin A-Analogons **150**. Trotz der fehlenden Oxim-Funktion sollte das Dimer **150** auf seine Bioaktivität überprüft werden, da durch die freie NH-Funktion des Thiohydantoins auch die Ausbildung einer Wasserstoffbrückenbindung in der Enzymbindetasche theoretisch möglich ist.



**Schema 3.** Synthese des Psammaplin A-Analogons **150** ausgehend vom Aldehyd **123a** und dem Thiohydantoin-basierten Disulfid **149**.

### Studien zur Synthese von Vinyl-Diazirinen

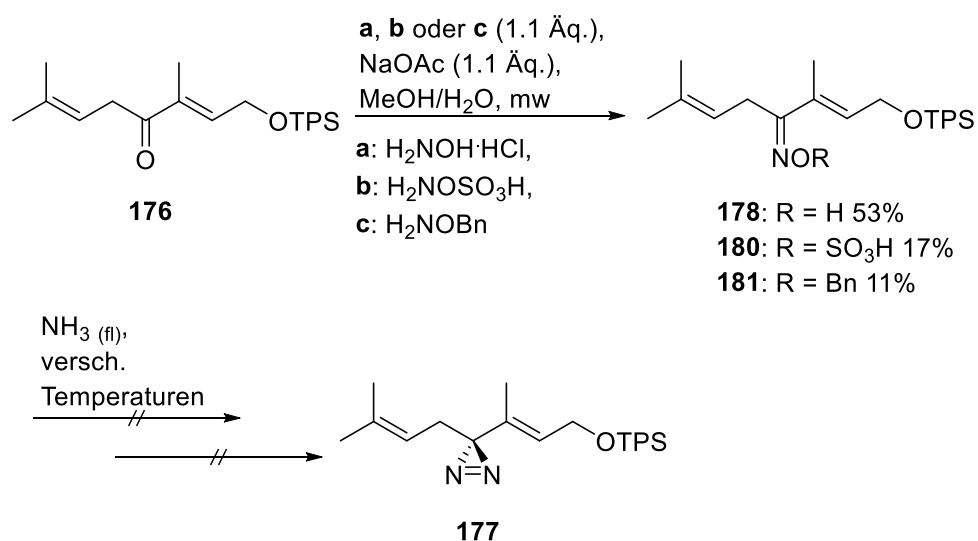
Biologisch aktive Verbindungen können auch durch die Einführung eines Photophors zur Untersuchung von Struktur-Aktivitätsbeziehungen genutzt werden. Diese Markierungsmethode ist die Photoaffinitätsmarkierung (PAL), bei der durch Bestrahlung ein aktives Intermediat zur Ausbildung einer kovalenten Bindung zwischen biologischem Zielmolekül und Substrat entsteht. Häufig eingesetzte Photophore sind Diazirine, für deren

Anwendung in vielen Substanzklassen Beispiele publizierten wurden. Eine auf dem Gebiet der Diazirin-PAL vergleichsweise wenig erforschte Substanzklasse sind die Terpene.

Farnesylpyrophosphat (FPP), ein in Bakterien, Pflanzen, Tieren und Einzellern vorkommender Baustein, ist durch seine Beteiligung an diversen biologischen Prozessen eine interessante Verbindung für PAL-Experimente. Bisher ist kein Diazirin-funktionalisiertes FPP publiziert worden. Eine Synthese eines solchen neuartigen Vinyl-Allyl-Diazirins ist vor allem vor dem Hintergrund seiner Stabilität und Anwendbarkeit ein interessantes Forschungsziel.

#### *Versuche zur Synthese von Geraniol-basierten Diazirinen*

Als Modellverbindung eines Vinyl-Allyl-Diazirins wurde zunächst eine Studie zur Synthese eines Geraniol-basierten Diazirins **177**, basierend auf dem von E. Schöttner publizierten Keton **176** durchgeführt. Dabei konnten in einer Synthesemikrowelle durch Umsetzung mit verschiedenen Hydroxylaminen die neuen Vinyl-Allyl-Oxime **178**, **180** und **181** synthetisiert werden. Eine weiterführende Synthese zum analogen Geraniol-basierten Diazirin **177** war jedoch nicht erfolgreich.

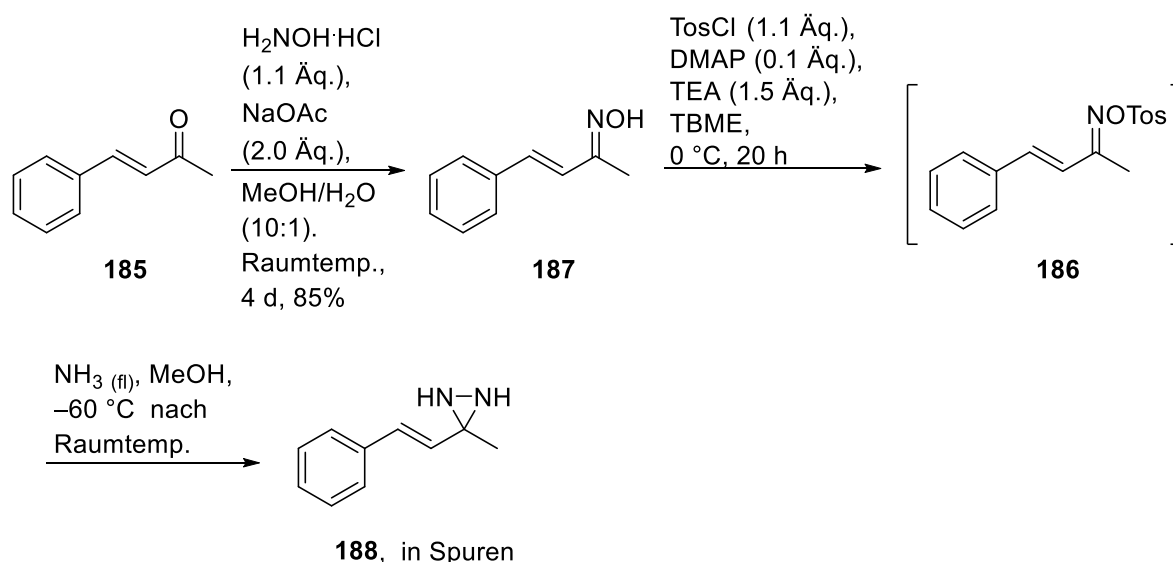


**Schema 4.** Synthese der neuartigen Vinyl-Allyl-Oxime **178**, **180** und **181**.

Auf Grundlage dessen wurde das Problem der Synthese eines Vinyl-Allyl-Diazirins vereinfacht, indem zunächst ein Vinyl-Diazirin synthetisiert werden sollte.

#### *Studie zu Vinyl-Diazirinen*

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ausgehend von verschiedenen  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen versucht, ein Vinyl-Diazirin zu generieren. Ausgehend vom Keton **185** wurde über das Oxim **187** das in situ erzeugte Tosyloxim **186** in flüssigem Ammoniak umgesetzt.



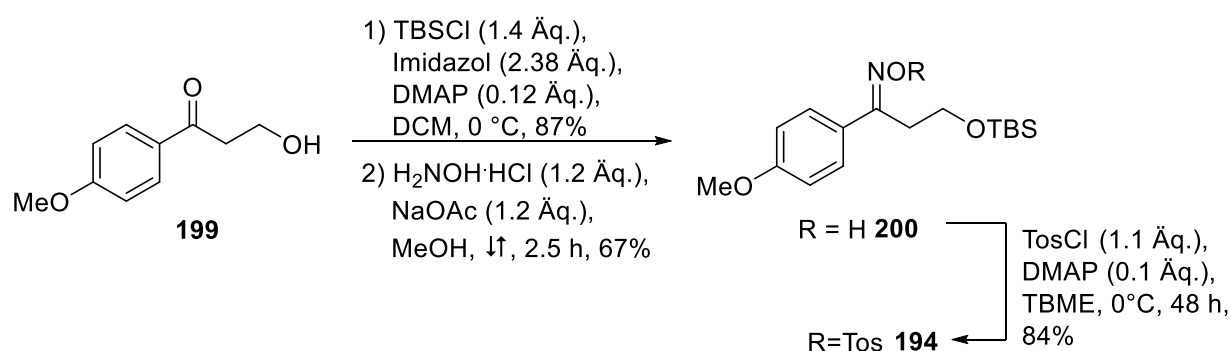
**Schema 5.** In einer Studie zur Synthese von Vinyl-Diazirinen wurde das Diaziridin **188** lediglich massenspektrometrisch nachgewiesen.

Das erwartete Diaziridin **188** konnte jedoch nur in Spuren massenspektrometrisch detektiert werden. Daher wurde die Synthesestrategie erneut überdacht.

### Spätere Einführung der Vinyl-Doppelbindung

Die bisherige Vorgehensweise ging von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen aus, welche in Vinyl-Diazirine überführt werden sollten. Umgekehrt könnten theoretisch auch zunächst die Installation des Diazirins und anschließend die Einführung einer Doppelbindung folgen.

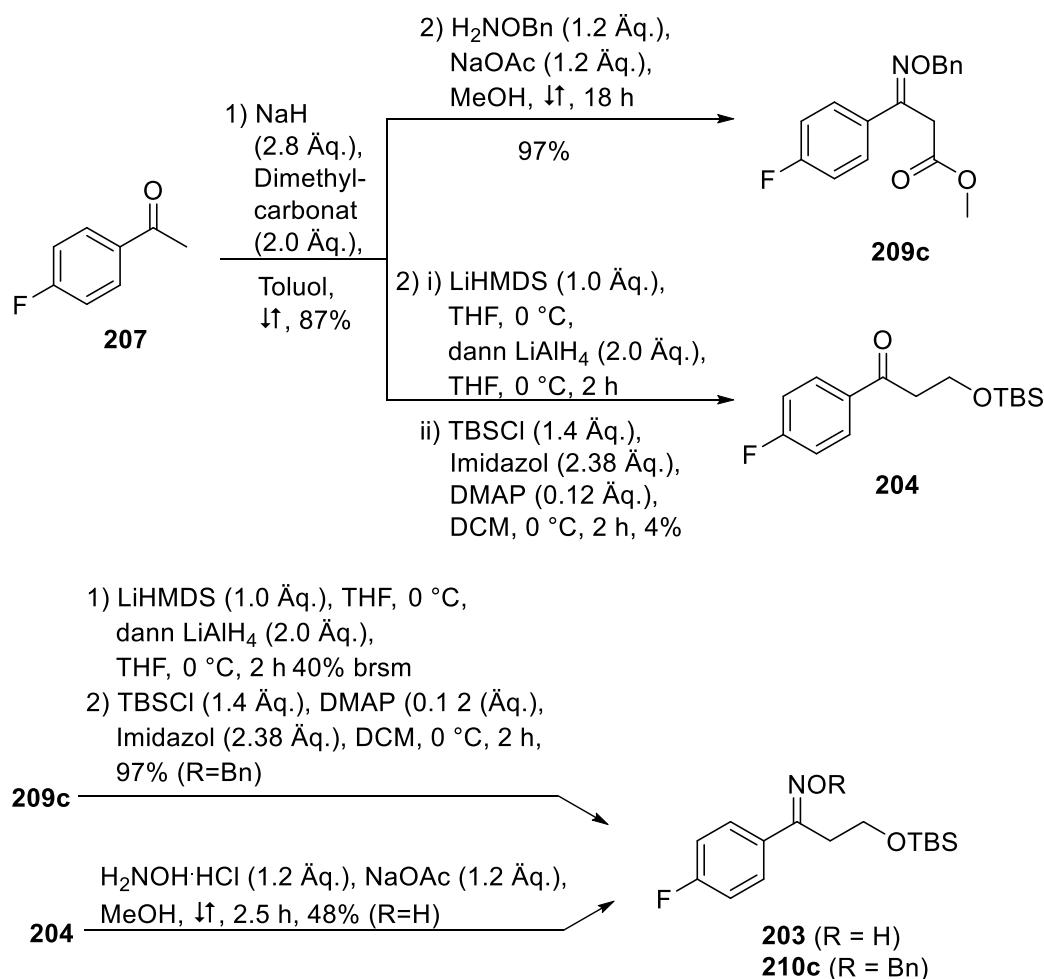
Dafür wurde das Keton **199** synthetisiert, dessen  $\beta$ -Hydroxy-Funktion später durch eine Eliminierungsreaktion, in eine Doppelbindung überführt werden könnte. In zwei Stufen wurde zunächst das  $\beta$ -Silyloxyoxim **200** erhalten, welches in das Tosyloxim **194** überführt werden konnte.



**Schema 6.** Synthese des  $\beta$ -Silyloxytosyloxims **194**.

Eine Umsetzung zum Diazirin bzw. Diaziridin scheiterte jedoch, ohne dass die Isolierung eines Produkts möglich war. Daraufhin wurde ein 4-Fluor-Analogon synthetisiert, um durch  $^{19}\text{F}$ -NMR-Messungen die Reaktion verfolgen zu können.

Ausgehend von 4-Fluoracetophenon (**207**) wurde über zwei verschiedene Wege das neue Oxim **203** bzw. **210c** synthetisiert.



**Schema 7.** Synthese der mono-fluorierten Oxime **203** und **210c** über zwei verschiedene Synthesewege, ausgehend von 4-Fluoracetophenon (**207**).

Basierend auf dem Oxim **203** konnte jedoch nicht das entsprechende Tosyloxim gebildet werden. Somit war eine weiterführende Untersuchung der Diaziridin-Synthese nicht möglich. Eine weitere Option ein Diazirin zu generieren, ist die Synthese einer Imin-Spezies, von welcher aus die Synthese eines Diaziridins möglich ist. Dazu wurden vertiefende Versuche unter verschiedenen Bedingungen mit der Modellverbindung Nonan-5-on durchgeführt.

## 2 Einleitung

Über Jahrtausende hat die Natur Prozesse in ihren Ökosystemen aufeinander abgestimmt und so eine faszinierende Vielfalt von Naturstoffen hervorgebracht. Diese Naturstoffe sind nicht nur in ökologischer Hinsicht interessante Forschungsobjekte, sondern eröffnen unter pharmakologischen Gesichtspunkten auch neue Anwendungsgebiete.

Naturstoffe bieten oftmals eine gute Grundlage zur Entwicklung neuer Leitstrukturen und werden daher systematisch auf mögliche Bioaktivitäten untersucht. Neben der Bioaktivität steht auch das Verständnis biochemischer Prozesse im Fokus der Forschung. Um Wirkstoffe gezielt zu entwickeln und so Krankheiten effektiv behandeln zu können, ist die Untersuchung biochemischer Zusammenhänge von enormer Bedeutung. Dazu wurden im Laufe der Zeit unterschiedliche Markierungsmethoden etabliert, durch welche die Wechselwirkung eines Naturstoffs mit dessen biologischem Zielmolekül untersucht werden kann. Zu den wichtigsten Markierungsmethoden gehören die Isotopen-, Photoaffinitäts- und die Fluoreszenzmarkierung. Diese Arbeit behandelt dabei, sowohl Aspekte der Photoaffinitäts- als auch der Fluoreszenzmarkierung, zur Erforschung biologisch aktiver Moleküle.

### 2.1 Psammaplin A, ein mariner und biologisch aktiver Naturstoff

Meere und Ozeane bilden das größte Ökosystem der Erde. Zugleich ist ihr Reservoir biologisch aktiver Naturstoffe vergleichsweise wenig erforscht, bietet jedoch ein enormes Potential zur Entwicklung neuer Wirkstoffe.<sup>[1,2]</sup>

Die Anwendungsbereiche sind vielfältig. Beispiele für zugelassene Medikamente (Abbildung 1), welche auf marinen Naturstoffen basieren sind: Cytosar-U® (**1**, ein Nucleosid-Analogen zur Behandlung von Leukämie aus dem Schwamm *Tectitethya crypta*),<sup>[3]</sup> Vidarabin® (**2**, zur Behandlung von Herpes-simplex-Infektion), oder Halaven® (**3**, zur Behandlung von fortgeschrittenem Brustkrebs).<sup>[4]</sup>

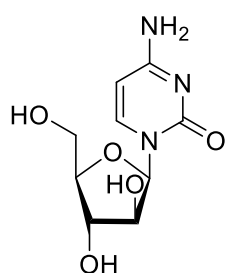
---

[1] M. A. Gammone, G. Riccioni, F. Galvano, N. D'Orazio, *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2016**, 16, 1549-1557.

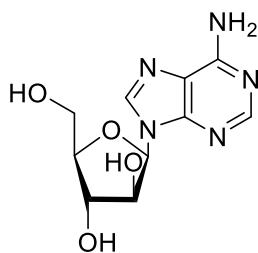
[2] T. R. A. Thomas, D. P. Kavlekar, P. A. LokaBharathi, *Mar. Drugs* **2010**, 8, 1417-1468.

[3] A. M. Mayer, K. B. Glaser, C. Cuevas, R. S. Jacobs, W. Kem, R. D. Little, J. M. McIntosh, D. J. Newman, B. C. Potts, D. E. Shuster, *Trends Pharmacol. Sci.* **2010**, 31, 255-265.

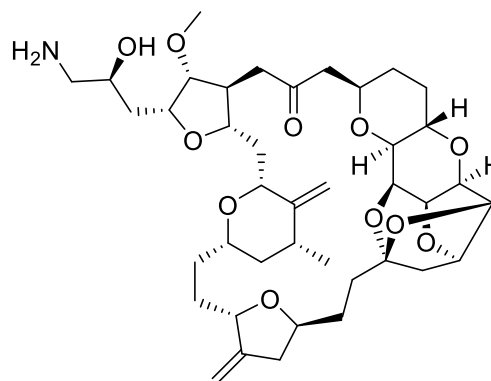
[4] J. Menis, C. Twelves, *BCTT* **2011**, 3, 101-111.



Cytosar-U® (1)



Vidarabin® (2)



Halaven® (3)

**Abbildung 1.** Strukturen der zugelassenen Medikamente Cytosar-U® (1), Vidarabin® (2) und Halaven® (3).

Zur großen Gruppe mariner Naturstoffe mit einer  $\alpha$ -Hydroxyiminoamid-Teilstruktur zählt auch das Psammaplin A (4). Es weist ein hohes antimikrobielles und zytotoxisches Potenzial auf (Abschnitt 2.1.2.2), wobei der genaue Wirkmechanismus bislang jedoch nicht belegt ist.

## 2.1.1 Isolierung und Strukturaufklärung des Naturstoffs

Der marine Naturstoff Psammaplin A (4) wurde bislang aus Schwämmen von mindestens fünf verschiedenen Spezies isoliert. Der Naturstoff 4 wurde im Jahr 1987 gleichzeitig von P. Crews et al.<sup>[5]</sup> aus einem Schwamm der Gattung *Pseudoceratina* (= *Psammaplysilla*), von P. J. Scheuer et al.<sup>[6]</sup> aus *Pseudoceratina purpurea* (Abbildung 2), sowie von F. J.



**Abbildung 2.** Links: Schwamm *Pseudoceratina purpurea*, aus welchem Psammaplin A (4) isoliert wurde. Rechts: vergrößerter Ausschnitt des linken Bildes (rot umrandet).

Schmitz et al.<sup>[7]</sup> aus einem unbekannten Schwamm der Familie *Aplysinidae* (= *Verongidae*) isoliert. Weitere Schwämme, aus denen Psammaplin A (4) isoliert wurde, sind Tabelle 1 zu entnehmen.

[5] K. Quiñoà, P. Crews, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3229-3232.

[6] A. D. Rodriguez, R. K. Akee, P. J. Scheuer, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4989-4992.

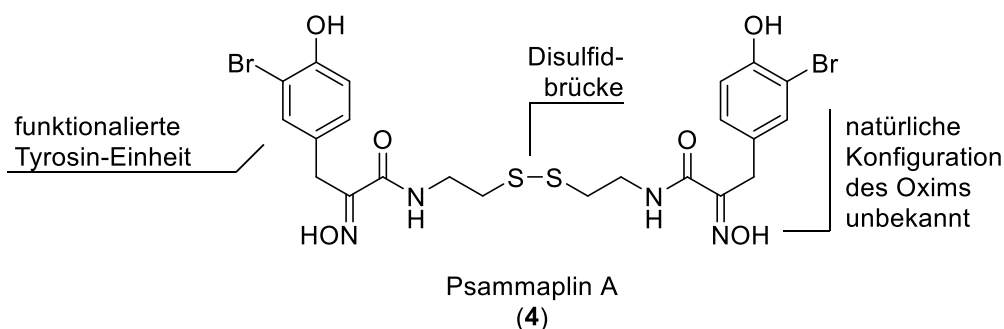
[7] L. Arabshahi, F. J. Schmitz, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3584-3586.

**Tabelle 1.** Übersicht der Spezies, aus denen Psammaplin A (**4**) isoliert wurde, sowie deren Taxonomie (Stand 2017).

Ordnung/ Unterordnung	Familie	Gattung	Spezies
Verongida	Pseudoceratinidae	Pseudoceratina	Unbekannt <sup>[5]</sup>
		(= Psammaplysilla)*	<i>Pseudoceratina purpurea</i> <sup>[6,8]</sup> (= <i>Psammaplysilla purpurea</i> , <i>Thorectopsamma xana</i> )*
	Aplysinellidae	Aplysinella	<i>Aplysinella rhax</i> <sup>[9,10,11]</sup>
	Aplysinidae (= Verongidae)*		Unbekannt <sup>[7]</sup>
Tetractinellida/ Astrophorina	Ancorinidae	Jaspis	<i>Jaspis wondoensis</i> <sup>[12]</sup>
	Vulcanellidae	Poecillastra	<i>Poecillastra wondoensis</i> <sup>[12]</sup>

\*nicht mehr verwendete Bezeichnungen.

Psammaplin A (**4**) ist ein symmetrisches Dimer, dessen funktionalisierte Tyrosin-Einheiten über eine Disulfidbrücke miteinander verknüpft sind (Abbildung 3). Weiterhin besitzt der Naturstoff **4** zwei Oxim-Funktionen, deren natürliche Konfigurationen nicht sicher belegt werden können. So isolierten Arabshahi und Schmitz sowohl das (*E,E*)- als auch das (*E,Z*)-konfigurierte Psammaplin A-Isomer.<sup>[7]</sup> Sie beobachteten beim Lösen des Naturstoffs **4** jedoch nach einiger Zeit, dass das (*E,Z*)-Isomer in das (*E,E*)-Isomer überführt wurde. Basierend auf dieser Beobachtung postulierten sie, dass der ursprüngliche Naturstoff (*E,Z*)- oder auch (*Z,Z*)-konfiguriert sein könnte.

**Abbildung 3.** Struktur des Naturstoffs Psammaplin A (**4**). Die natürliche Konfiguration der Oxime ist nicht belegt.

[8] C. Jimenez, P. Crews, *Tetrahedron* **1991**, 47, 2097-2102.

[9] N. B. Pham, M. S. Butler, R. J. Quinn, *J. Nat. Prod.* **2000**, 63, 393-395.

[10] J. Shin, H. S. Lee, Y. Seo, J. R. Rho, K. W. Cho, V. J. Paul, *Tetrahedron* **2000**, 56, 9071-9077.

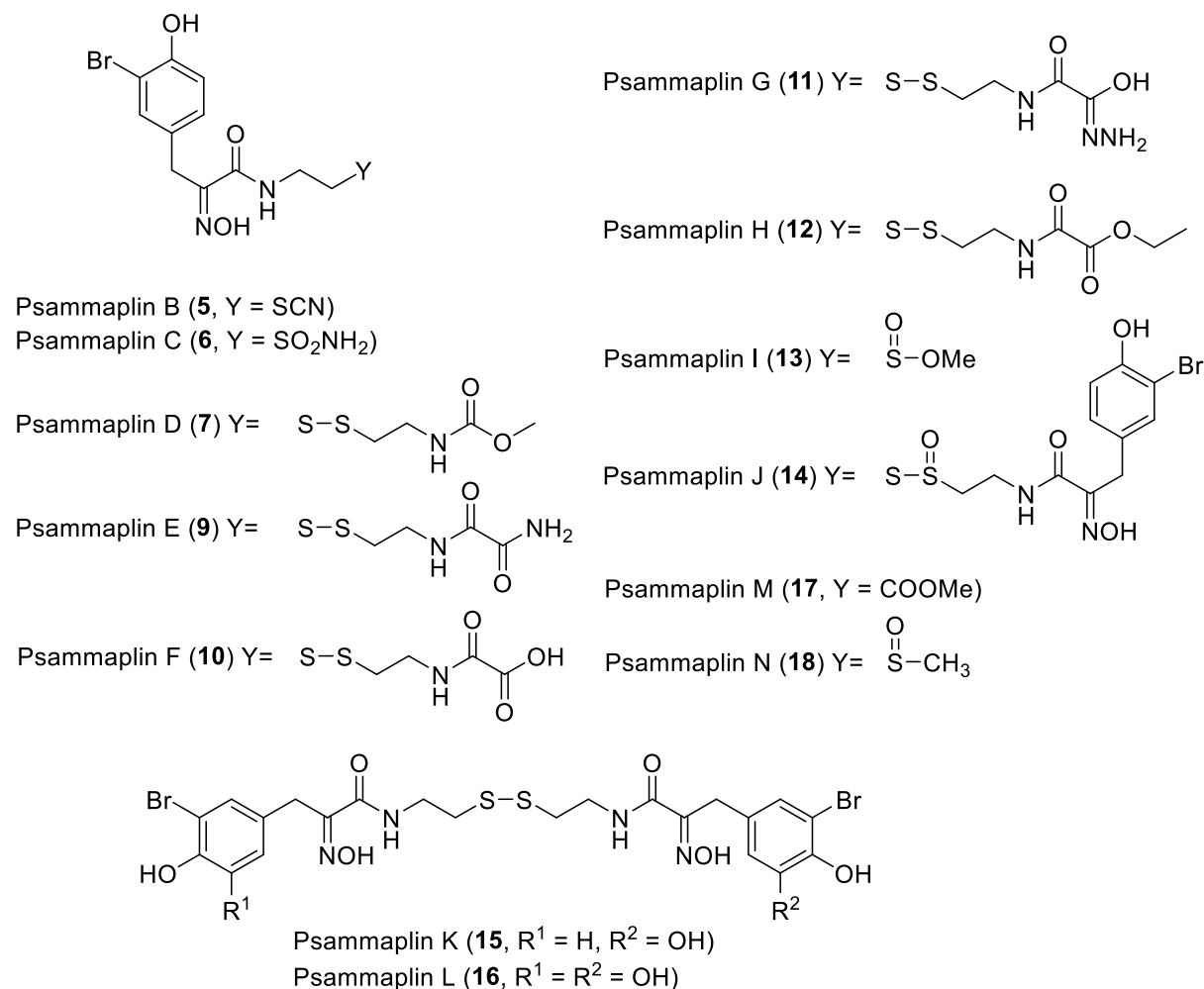
[11] J. N. Tabudravu, V. G. H. Eijsink, G. W. Gooday, M. Jaspars, D. Komander, B. Synstad, D. M. F. van Aalten, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 1123-1128.

[12] Y. Park, Y. Liu, J. Hong, C.-O. Lee, H. Cho, D.-K. Kim, K. S. Im, J. H. Jung, *J. Nat. Prod.* **2003**, 66, 1495-1498.



### Psammapline und Psammaplin A-Analoga

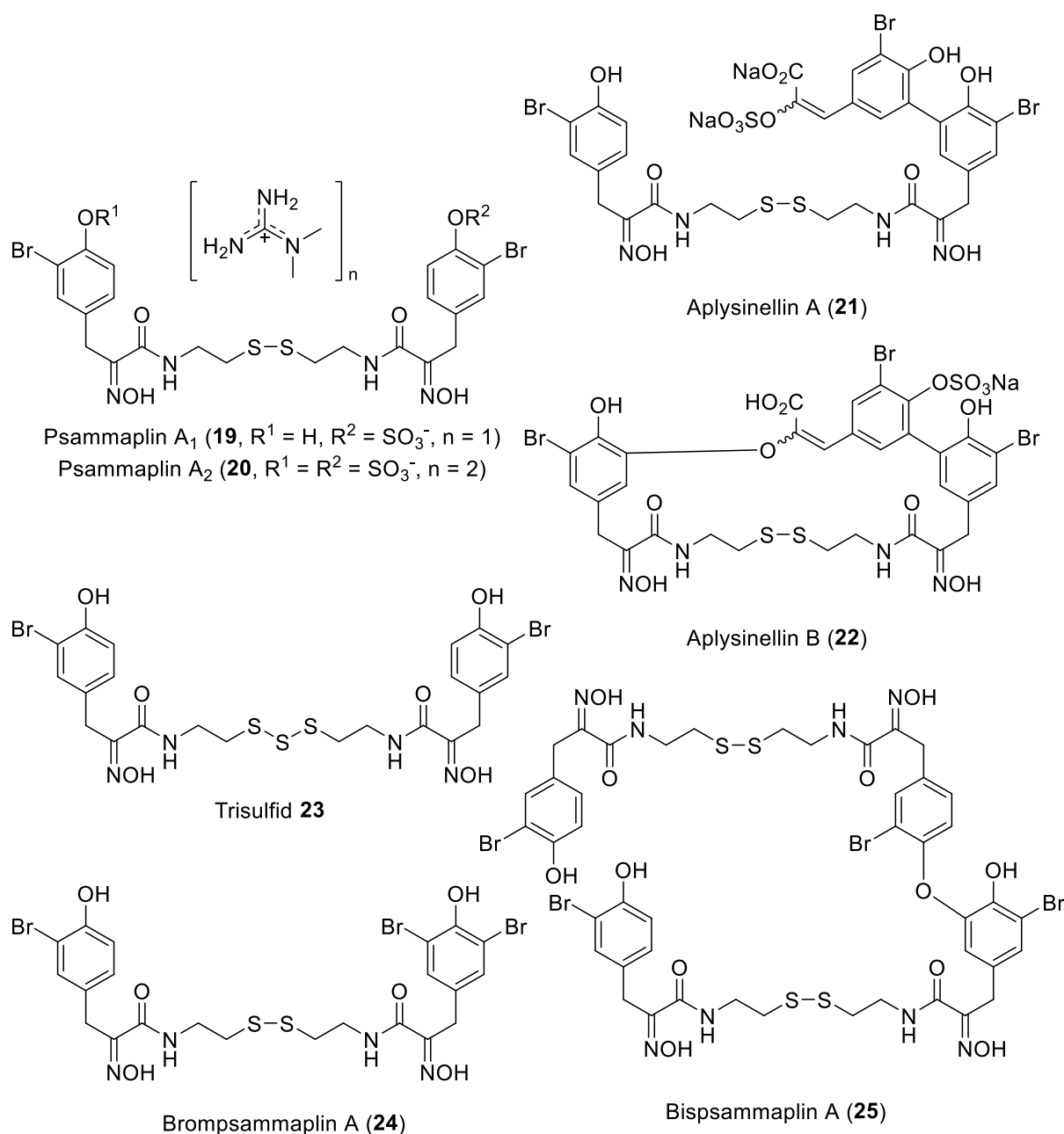
Neben dem Psammaplin A (**4**) sind dreizehn weitere Psammapline aus unterschiedlichen Schwämmen bekannt. Von J. Jiménez und P. Crews wurden die Psammapline B-D (**5-7**) sowie Präpsammaplin (**8**) isoliert.<sup>[8]</sup> Im Jahr 2003 folgten die Psammapline E-J (**9-14**), welche ebenfalls aus dem Schwamm *Pseudoceratina purpurea* durch P. Crews et al. isoliert wurden.<sup>[13,14]</sup> Aus dem Schwamm *Aplysinella rhax* konnten die Psammapline K (**15**) und L (**16**) isoliert werden.<sup>[11]</sup> Die Isolierung der Psammapline M (**17**) und N (**18**) erfolgte durch die Arbeitsgruppen von J. H. Jung,<sup>[15]</sup> sowie M. J. Garson.<sup>[16]</sup>



**Abbildung 4.** Strukturen der Psammapline B-N.

- [13] I. C. Piña, J. T. Gautschi, G.-Y.-S. Wang, M. L. Sanders, F. J. Schmitz, D. France, S. Cornell-Kennon, L. C. Sambucetti, S. W. Remiszewski, L. B. Perez, K. W. Bair, P. Crews, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3866-3873.
- [14] Die Struktur des Psammaplin I wurde korrigiert: M. W. B. McCulloch, G. S. Coombs, N. Banerjee, T. S. Bugni, K. M. Cannon, M. K. Harper, C. A. Veltri, D. M. Virshup, C. M. Ireland, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 2189-2198.
- [15] P. B. Shinde, Y. M. Lee, H. T. Dang, J. Hong, C.-O. Lee, J. H. Jung, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 6414-6418.
- [16] S. K. Graham, L. K. Lambert, G. K. Pierens, J. N. A. Hooper, M. J. Garson, *Aust. J. Chem.* **2010**, 63, 867-872.

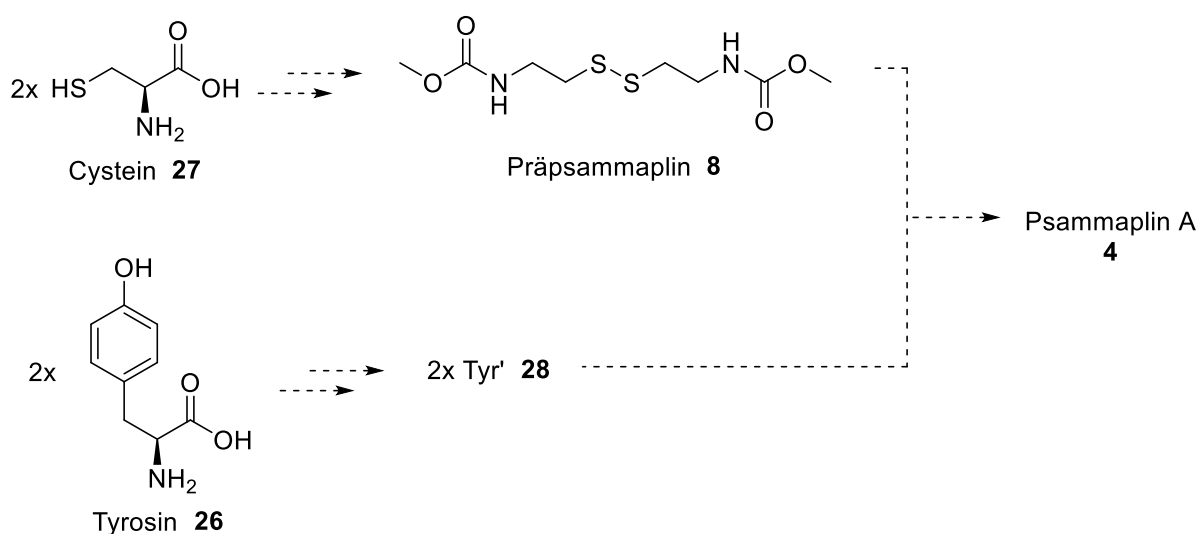
Des Weiteren werden in der Literatur die Psammapline A<sub>1</sub> (**19**) und A<sub>2</sub> (**20**) als natürliche Psammaplin A-Analoga beschrieben (aus *Aplysinella rhax*). Überdies wurden auch die Naturstoffe Aplysinellin A (**21**) und B (**22**) gefunden, welche strukturell eng mit den Psammaplinen verwandt sind.<sup>[10]</sup> Jung et al. ordnen ihre neugefundenen Naturstoffe (das Trisulfid **23**, ein Brompsammaplin A **24** und ein Bispsammaplin A **25**) aus Extrakten der Schwämme *Jaspis wondoensis* und *Poecillastra wondoensis* ebenfalls als Analoga des Psammaplin A (**4**) ein.<sup>[12]</sup>



**Abbildung 5.** Strukturen der Psammaplin A-Analoga: Psammaplin A<sub>1</sub> (**19**) und A<sub>2</sub> (**20**), Trisulfid (**23**), Brompsammaplin A (**24**) und Bispsammaplin A (**25**). Die Naturstoffe Aplysinellin A (**21**) und B (**22**) sind strukturell mit Psammaplin A (**4**) verwandt.

### Biogenese

Zur Biogenese des Psammaplin A (**4**) ist bislang lediglich von C. Jiménez und P. Crews eine mögliche Route postuliert worden,<sup>[8]</sup> welche von den Aminosäuren Tyrosin (**26**) und Cystein (**27**) ausgeht (Schema 8). Cystein (**27**) würde enzymatisch in ein Carbamat umgewandelt und dimerisiert. Das so gebildete Präpsammaplin (**8**) wurde von den Autoren im Extrakt des Schwamms *Pseudoceratina purpurea* gefunden und wäre sowohl eine Vorstufe des Psammaplin A (**4**), als auch des Psammaplin D (**7**).<sup>[17]</sup> Des Weiteren wurden im Extrakt verschiedene Bromtyrosin-Derivate gefunden, von denen die Autoren ein Brom-Oxim-Tyrosin-Derivat, Tyr' **28**, als Zwischenstufe der Biosynthese ableiteten. Anschließend würde die Kondensation zweier Tyrosin-Derivate **28** mit dem Biscarbamat **8** zum Naturstoff **4** führen.



**Schema 8.** Mögliche Biogenese von Psammaplin A (**4**) nach C. Jiménez und P. Crews.<sup>[8]</sup>

## 2.1.2 Bioaktivität

### 2.1.2.1 Ökologie

Verschiedene Studien zeigten, dass der Naturstoff Psammaplin A (**4**) den Schwämmen vermutlich als Fraßschutz vor Fischen dient (durchgeführt mit *Aplysinella rhax*),<sup>[18]</sup> sowie einen Antifouling-Effekt gegenüber der Seepocke *Balanus improvisus* aufweist.<sup>[19]</sup>

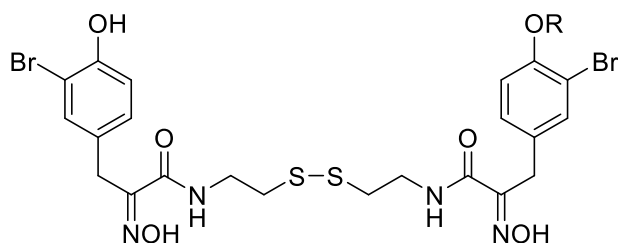
Durch Beschädigung des Schwamms wird eine chemische Verteidigung induziert („activated chemical defences“<sup>[18]</sup>). Dabei wird ein Vorläufermolekül, Psammaplin A-Sulfat (**29**, Abbildung 6), innerhalb von Sekunden in die ökologisch wirksame Verbindung, Psammaplin A (**4**),

[17] Präpsammaplin (**8**) ist die einzige nicht-bromierte Verbindung des Extrakts. Dass es sich hierbei um ein Fragment des Psammaplin A handelt, konnte durch Experimente von C. Jiménez und P. Crews ausgeschlossen werden.<sup>[8]</sup>

[18] C. Thoms, P. J. Schupp, *J. Chem. Ecol.* **2008**, *34*, 1242-1252.

[19] S. Ortlepp, M. Sjögren, M. Dahlström, H. Weber, R. Ebel, R. Edrada, C. Thoms, P. Schupp, L. Bohlin, P. Proksch, *Mar. Biotechnol.* **2007**, *9*, 776-785.

umgewandelt. Die Umwandlung des Sulfats **29** erfolgt nur in Anwesenheit von Wasser und wird vermutlich durch ein Enzym katalysiert, da die Bildung des Psammaplin A (**4**) nach einer Erhitzung des Organismus gehemmt ist.



R = SO<sub>3</sub><sup>-</sup> Psammaplin A-Sulfat **29**

R = H Psammaplin A **4**

**Abbildung 6.** Das Psammaplin A (**4**) dient Schwämmen als Fraß- und Bewuchsschutz. Bei Beschädigung des Schwamms wird vermutlich enzymatisch das Psammaplin A-Sulfat (**29**) in das ökologisch aktive Psammaplin A (**4**) umgewandelt.<sup>[18]</sup>

### 2.1.2.2 Pharmakologie

Die biologische Aktivität und eine mögliche pharmakologische Anwendung von Psammaplin A (**4**) wurde in zahlreichen Studien untersucht. Der Naturstoff zeigte sowohl antibakterielle, antivirale, als auch zytotoxische Aktivitäten.

Bereits 1987 berichteten P. J. Scheuer et al.<sup>[6]</sup> eine, durch Psammaplin A (**4**) ausgelöste, Wachstumshemmung von *Bacillus subtilis* und *Staphylococcus aureus*. S.-I. Yang et al.<sup>[20]</sup> führten eine Studie zur Aktivität des Naturstoffs gegenüber verschiedenen Gram-positiven und -negativen Bakterienstämmen durch. Neben Stämmen des *Staphylococcus aureus* wurden auch Bakterien der Gattung *Streptococcus* in ihrem Wachstum gehemmt. Die minimale Hemmkonzentration (MHK) betrug dabei zwischen 0.78 und 12.5 µg/mL. Die Untersuchungen Gram-negativer Bakterienstämme zeigten, dass Psammaplin A (**4**) ihnen gegenüber nur eine geringe bis gar keine Aktivität aufweist (MHK zwischen 25 und über 100 µg/mL). Im Jahr 2001 veröffentlichten Nicolaou et al.<sup>[21]</sup> eine umfassende Studie zur Aufklärung der Struktur-Wirkungs-Beziehung (engl. structure-activity relationship, SAR) des Psammaplin A (**4**). Im Rahmen dessen wurde eine Substanzbibliothek von über 100 Psammaplin A-Derivaten synthetisiert und diese hinsichtlich ihrer Wirkung auf Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) Stämme untersucht. Die Ergebnisse dieser SAR-Studie zeigen, dass die Disulfidbrücke sowie die freien Oxim-Funktionen essentiell für die antimikrobielle Aktivität des Naturstoffs **4** sind. Basierend auf diesen Ergebnissen postulierten die Autoren, dass das

[20] D. Kim, I. S. Lee, J. H. Jung, S. I. Yang, *Arch. Pharm. Res* **1999**, 22, 25-29.

[21] K. C. Nicolaou, R. Hughes, J. A. Pfefferkorn, S. Barluenga, A. J. Roecker, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 4296-4310.

Zielenzym des Psammaplin A (**4**) vermutlich durch eine Spaltung der Disulfidbrücke inhibiert wird. In situ erfolgt die Ausbildung einer kovalenten Bindung im aktiven Zentrum des Enzyms (Abschnitt 2.1.2.3).

Neben der antibakteriellen konnte indessen auch eine antivirale Aktivität des Psammaplin A (**4**) gegenüber Hepatitis C-Viren (HCV) experimentell belegt werden.<sup>[22]</sup> Die Autoren beobachteten dabei, dass der Naturstoff die Replikation des Virus hemmt, indem dessen NS3 RNA-Helikase blockiert wird ( $IC_{50}$  17 bis 32  $\mu$ M). Obwohl die Aktivität des Psammaplin A (**4**) eher moderat ist, vermuten N. Akimitsu et al., dass der Naturstoff dennoch als Leitstruktur eines antiviralen Wirkstoffs dienen könnte.

Das zytotoxische Potential des marinen Naturstoffs **4** ist bereits seit dessen Isolierung 1987 durch K. Quiñoà und P. Crews bekannt ( $IC_{50}$  = 0.3  $\mu$ g/mL gegenüber der Maus-Leukämiezelllinie P-388).<sup>[5]</sup> Auch eine zytostatische Aktivität gegenüber HeLa-Zellen ( $IC_{50}$  = 1  $\mu$ M) wurde beobachtet.<sup>[23]</sup> F. Lang et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass Psammaplin A (**4**) innerhalb von 48 h den Zelltod von menschlichen Erythrozyten auslöst ( $c$  = 2-8  $\mu$ g/mL).<sup>[24]</sup> Weitergehende Untersuchungen menschlicher Krebszelllinien ergaben, dass Psammaplin A (**4**) gegenüber Krebszelllinien des zentralen Nervensystems, Lungen-, Eierstock-, Haut-, sowie Dickdarmkrebszelllinien aktiv ist ( $ED_{50}$  zwischen 1.14 und 3.82  $\mu$ g/mL).<sup>[25]</sup> Ferner vermag Psammaplin A (**4**) den Rezeptor PPAR $\gamma$  zu aktivieren, welcher eine Apoptose (programmierten Zelltod) menschlicher Brusttumorzellen auslöst.<sup>[26]</sup>

Psammaplin A (**4**) ist dabei ein Substrat für diverse Zielenzyme. Dazu gehören beispielsweise die Histon-Deacetylasen (HDACs),<sup>[27]</sup> Chitinase,<sup>[11]</sup> Mycothiol-S-Konjugat Amidase,<sup>[28]</sup> Farnesyl-Protein-Transferase und Leucin-Aminopeptidase.<sup>[10]</sup>

Insbesondere die Inhibierung von HDACs ist im Rahmen der Krebstherapie von großem wissenschaftlichen Interesse. Kwon et al.<sup>[23]</sup> postulierten, dass Psammaplin A (**4**) wahrscheinlich ein Prodrug ist und schlossen sich somit der These von K. C. Nicolaou et al.<sup>[21]</sup> an. Sie begründen ihre These mit der Feststellung einer inhibierenden Wirkung des zum

---

[22] A. Salam, A. Furuta, N. Noda, S. Tsuneda, Y. Sekiguchi, A. Yamashita, K. Moriishi, M. Nakakoshi, M. Tsubuki, H. Tani, J. Tanaka, N. Akimitsu, *J. Nat. Med.* **2013**, 67, 765-772.

[23] D. H. Kim, J. Shin, H. J. Kwon, *Exp. Mol. Med.* **2007**, 39, 47-55.

[24] A. Al Mamun Bhuyan, E. Signoretto, F. Lang, *Cell Physiol. Biochem.* **2016**, 39, 908-918.

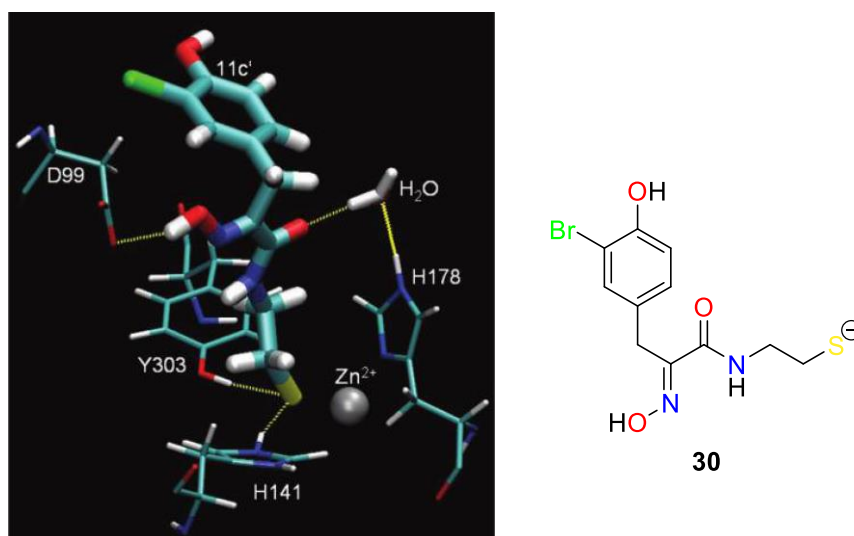
[25] P. B. Shinde, Y. M. Lee, H. T. Dang, J. Hong, C.-O. Lee, J. H. Jung, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 6414-6418.

[26] F. D. Mora, D. K. Jones, P. V. Desai, A. Patny, M. A. Avery, D. R. Feller, T. Smillie, Y.-D. Zhou, D. G. Nagle, *J. Nat. Prod.* **2006**, 69, 547-552.

[27] I. C. Piña, J. T. Gautschi, G.-Y.-S. Wang, M. L. Sanders, F. J. Schmitz, D. France, S. Cornell-Kennon, L. C. Sambucetti, S. W. Remiszewski, L. B. Perez, K. W. Bair, P. Crews, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3866-3873.

[28] G. M. Nicholas, L. L. Eckman, S. Ray, R. O. Hughes, J. A. Pfefferkorn, S. Barluenga, K. C. Nicolaou, C. A. Bewley, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 2487-2490.

Thiolat reduzierten Monomers **30**. Durch eine 2012 durchgeführte SAR-Studie konnten diese Thesen bestätigt werden.<sup>[29]</sup> Das Thiolat **30** ( $IC_{50} = 0.9$  nM) zeigte dabei eine deutlich erhöhte Aktivität gegenüber der HDAC1 verglichen mit der des Naturstoffs **4** ( $IC_{50} = 45$  nM). Auch die Notwendigkeit der freien Oxim-Funktion konnte experimentell nachgewiesen werden. Ebenso publizierten die Autoren eine computergestützte Docking-Studie des Thiolats **30** mit einem HDAC1-Modell. Die quantenchemischen Berechnungen ergaben, eine Koordination des Thiolats **30** über mehrere Wasserstoffbrücken an das aktive Zentrum der HDAC1. Neben der Koordination des Schwefelatoms sowie der Oxim-Funktion wurde zusätzlich auch die Ausbildung einer Wasserstoffbrücke über ein Wassermolekül ermittelt (Abbildung 7).



**Abbildung 7.** Quantenchemische Berechnung der Wasserstoffbrückenbildungen zwischen dem Thiolat **30** und einem HDAC1-Modell.<sup>[29]</sup>

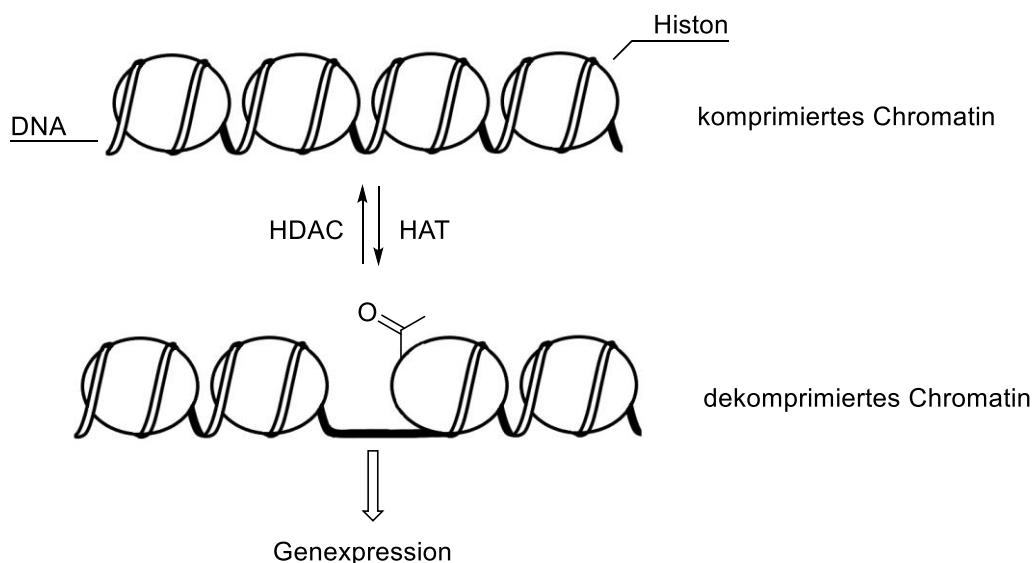
### 2.1.2.3 HDAC-Inhibierung

Innerhalb eines Chromosoms umwickelt der DNA-Strang mehrere Histone (Chromatin). In einer gesunden eukaryotischen Zelle besteht ein Gleichgewicht von Histon-Acetyltransferase (HAT) und Histon-Deacetylase (HDAC), welches essentiell für die Regulierung der Genexpression dieser Zelle ist.<sup>[30]</sup> Eine Darstellung dieses Vorgangs zeigt Abbildung 8. Durch die Acetylierung des *N*-terminalen Lysins eines Histons wird die Quartärstruktur der DNA dekomprimiert (ein Gen kann exprimiert werden). Durch die HDAC wird das Lysin desacetyliert

[29] M. G. J. Baud, T. Leiser, P. Haus, S. Samlal, A. C. Wong, R. J. Wood, V. Petrucci, M. Gunaratnam, S. M. Hughes, L. Buluwela, F. Turlais, S. Neidle, F.-J. Meyer-Almes, A. J. P. White, M. J. Fuchter, *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 1731-1750.

[30] A. J. M. de Ruijter, A. H. van Gennip, H. N. Carbon, S. Kemp, A. B. P. van Kuilenburg, *Biochem. J.* **2003**, 370, 737-749.

wodurch es nun (positivgeladen) wieder mit einem Phosphat des DNA-Strangs elektrostatisch wechselwirkt. Durch die erneute Komprimierung kann die Gensequenz nicht mehr abgelesen werden (das Gen ist inaktiv).



**Abbildung 8.** Regulierung der Genexpression in einer eukaryotischen Zelle durch ein Gleichgewicht von Histonacetyltransferase (HAT) und Histon-Deacetylase (HDAC).

In einer Tumorzelle ist dieses Gleichgewicht gestört. Häufig wird eine erhöhte HDAC-Aktivität beobachtet, welche zum Gen-Silencing (Gen-Stilllegung) führt. Die betroffenen Zellen mutieren und vermehren sich unkontrolliert – ein Tumor entsteht. Durch Inhibierung der HDAC kann das Gleichgewicht wieder verschoben werden, sodass die Genexpression wieder erfolgen kann.<sup>[31]</sup> Durch die HDAC-Inhibierung konnten beispielsweise die Wachstumshemmung von Tumorzellen, deren Zelldifferenzierung oder Apoptose beobachtet werden.<sup>[32]</sup> Somit sind HDAC-Inhibitoren aussichtsreiche pharmakologische Substrate in der Krebstherapie.

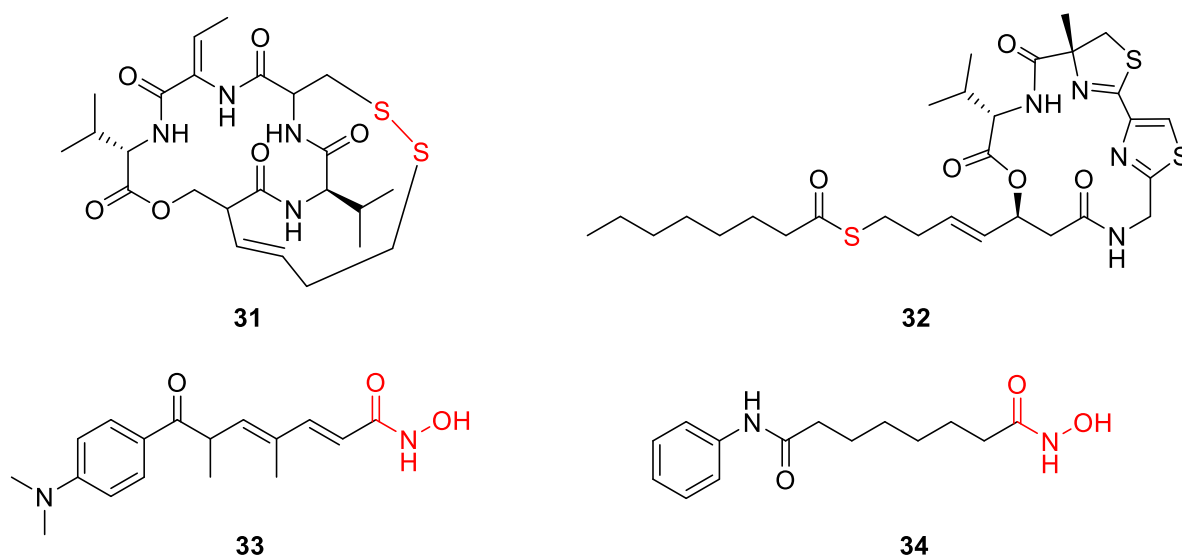
Bisher konnten 18 HDACs im menschlichen Genom identifiziert werden, welche in vier Klassen eingeteilt werden. Eine Übersicht dieser in die Klassen I, II und IV ( $\text{Zn}^{2+}$ -abhängige HDACs), sowie der Klasse III ( $\text{NAD}^{+}$ -abhängige HDACs bzw. SIRTs) unterteilten Enzyme ist von G. Wang et al. publiziert worden.<sup>[33]</sup>

Bekannte HDAC-Inhibitoren sind die Depsipeptide Romidepsin (**31**, Istodax®) und Largazol (**32**), sowie der Naturstoff Trichostatin A (**33**) und Vorinostat (**34**) (Abbildung 9).

[31] P. A. Marks, V. M. Richon, R. A. Rifkind, *J. Natl. Cancer Inst.* **2000**, 92, 1210-1216.

[32] M. Yoshida, S. Horinouchi, T. Beppu, *Bioessays* **1995**, 17, 423-430.

[33] M. Mottamal, S. Zheng, T. L. Huang, G. Wang, *Molecules* **2015**, 20, 3898-3941.



**Abbildung 9.** Strukturen der HDAC-Inhibitoren Romidepsin (**31**), Largazol (**32**), Trichostatin A (**33**) und Vorinostat (**34**).  $\text{Zn}^{2+}$ -komplexierende Gruppen sind rot markiert.

Die pharmakologische Wirksamkeit aller in Abbildung 9 dargestellten HDAC-Inhibitoren beruht auf der Komplexierung von  $\text{Zn}^{2+}$ -Ionen in der HDAC-Bindetasche. Die Komplexierung kann über eine Thiolat oder eine Hydroxamsäure-Einheit erfolgen (rot markiert, Abbildung 9).

### 2.1.3 Fluoreszenzmarkierung

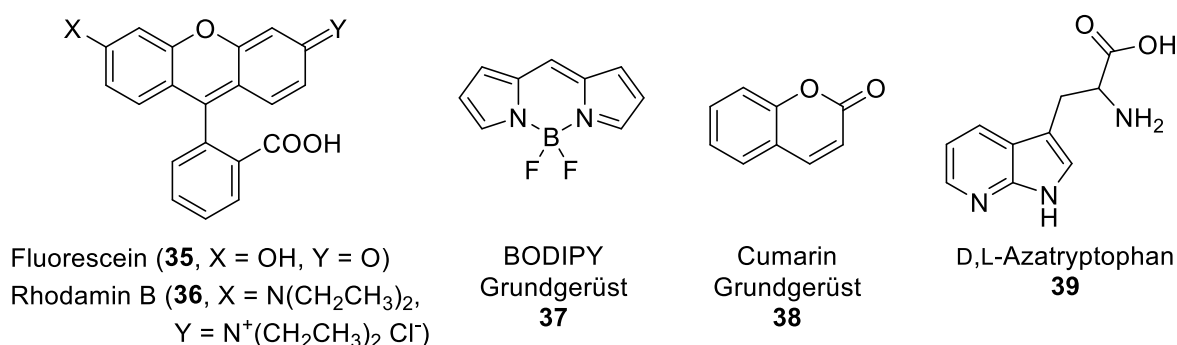
Zur Untersuchung biologischer Zusammenhänge, wie Wechselwirkungen von Zielmolekülen und deren Substraten, ist die Fluoreszenzmarkierung eine oft eingesetzte Methode. Durch sie können biochemische Prozesse sowohl in vitro als auch in vivo beobachtet werden.<sup>[34]</sup>

Zur Beobachtung dieser komplexen Prozesse werden unterschiedliche Anforderungen an die Fluoreszenzmarker gestellt. Im Laufe der Zeit wurde eine Reihe verschiedenster Marker erfolgreich eingesetzt. Durch die Verleihung des Nobelpreises im Jahr 2008 ist das Grün-Fluoreszierende-Protein (GFP) aus der Qualle *Aequorea victoria* eines der prominentesten Beispiele. Aufgrund seiner Größe (das Protein ist aus 238 Aminosäure aufgebaut)<sup>[35]</sup> ist es zur Analyse des HDAC-Thiolat-Komplexes jedoch ungeeignet. Andere etablierte Fluoreszenzmarker sind Fluorescein (**35**), Rhodamine (z.B. Rhodamin B (**36**)), BODIPYs **37**, sowie Cumarine **38** und D,L-Azatryptophan (**39**) (Abbildung 10).

[34] H. Sahoo, *RCS Adv.* **2012**, 2, 7017-7029.

[35] O. Shimomura, F. H. Johnson, Y. Saiga, *J. Cell. Comp. Physiol.* **1962**, 59, 223-239.



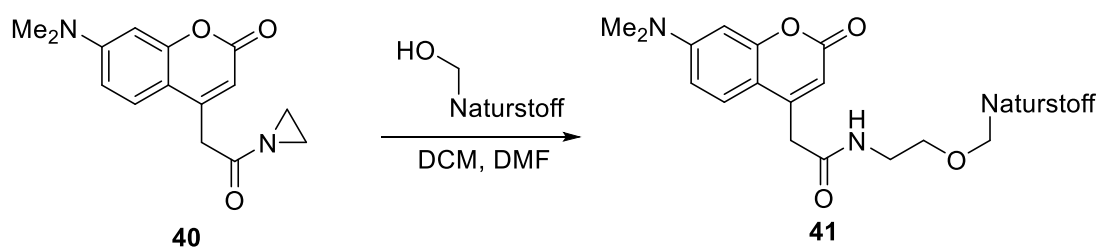


**Abbildung 10.** Strukturen der Fluoreszenzmarker Fluorescein (**35**), Rhodamin (**36**), BODIPY- und Cumarin-Grundgerüst **37** und **38**, sowie D,L-Azatryptophan (**39**).

### 2.1.3.1 Cumarine

Die fluoreszenzmikroskopische Erforschung der HDAC-Psammmaplin A-Wirkbeziehung könnte an einem Cumarin-Derivat erfolgen. Durch die geringe Größe und photochemische Stabilität haben Cumarine meist einen vergleichsweise geringen Einfluss auf die biologische Aktivität des Zielmoleküls.<sup>[36]</sup>

In der Literatur werden zahlreiche Anwendungen von Cumarinen zur Fluoreszenzmarkierung beschrieben. J. J. La Clair et al. verwendeten das Cumarin **40** erfolgreich zur Markierung von Naturstoffen (Schema 9). Sie konnten durch fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen beispielsweise die Zielstruktur (MreB) von Sceptrin identifizieren.<sup>[37]</sup> Die Synthese eines fluoreszierenden Naturstoffanalogons ermöglichte außerdem die Beobachtung des biochemischen Metabolismus der Zelle. Durch fluoreszenzmikroskopisch unterstützte Analysen gelang auch die Identifizierung des Aktins als Zielprotein des Naturstoffs Marinopyrrol A.<sup>[38]</sup>



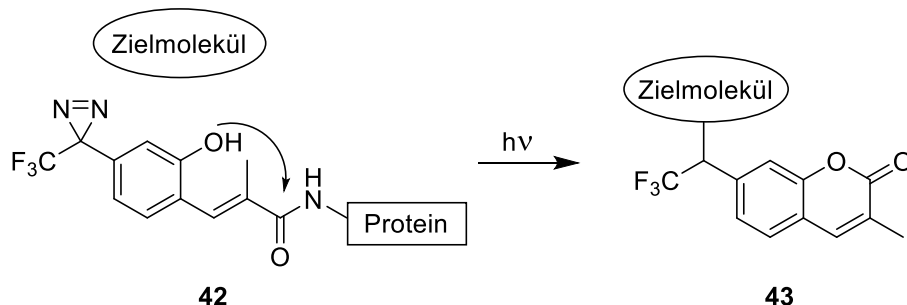
**Schema 9.** Von J. J. La Clair et al. verwendeter Fluoreszenzmarker **40** zur Identifizierung von Naturstoffen.<sup>[37]</sup>

[36] M. D. Alexander, M. D. Burkart, M. S. Leonard, P. Portonovo, B. Liang, X. Ding, M. M. Joulié, B. M. Gullledge, J. B. Aggen, A. R. Chamberlin, J. Sandler, W. Fenical, J. Cui, S. J. Gharpure, A. Polosukhin, H.-R. Zhang, P. A. Evans, A. D. Richardson, M. K. Harper, C. M. Ireland, B. G. Vong, T. P. Brady, E. A. Theodorakis, J. J. La Clair, *ChemBioChem* **2006**, 7, 409-416.

[37] A. D. Rodríguez, M. J. Lear, J. J. La Clair, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 7256-7258.

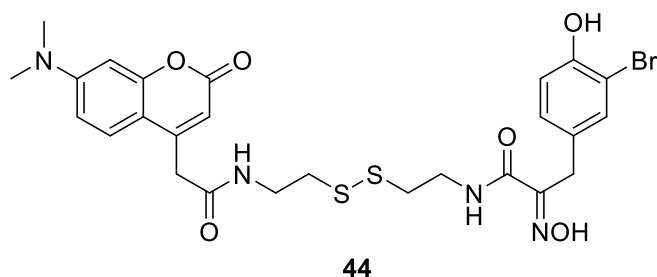
[38] C. C. Hughes, J. B. MacMillan, S. P. Gaudêncio, W. Fenical, J. J. La Clair, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 728-732.

Ein Beispiel für ein in situ generiertes Cumarin wurde von Y. Hatanaka et al. publiziert.<sup>[39]</sup> Sie synthetisierten zunächst einen Cumarin-Vorläufer **42** mit einer Diazirin-Einheit, welcher durch Bestrahlung kovalent an das Zielmolekül gebunden wird und durch eine kaskadenartige Reaktion ein 3-Methylcumarin **43** bildet (Schema 10). Diese Vorgehensweise erleichtert die Identifizierung beteiligter Proteine erheblich.



**Schema 10.** Von Hatanaka et al. entwickelter Cumarin-Vorläufer **42**, welcher durch Bestrahlung zum 3-Methylcumarin **43** umgelagert und kovalent an das Zielmolekül gebunden wird.<sup>[39]</sup>

F. Hentschel beschrieb in ihrer Dissertation die Synthese eines fluoreszierenden Psammaplin A-Derivats (**44**, Abbildung 11).<sup>[40]</sup> Mit Hilfe des Derivats **44** sollte die Wechselwirkung mit dem vermuteten Zielenzym (HDAC) fluoreszenzmikroskopisch belegt werden. Mehrere Quellen beschrieben bereits, dass die Oximfunktion des Psammaplin A (**4**) jedoch essentiell für die Inhibierung der HDAC ist. Durch das Fehlen der Hydroximfunktion im Derivat **44** konnte dieses in vivo nicht in den Zellkern transportiert werden, sodass ein fluoreszenzmikroskopischer Beweis der Psammaplin A-HDAC-Wechselwirkung weiterhin aussteht.



**Abbildung 11.** Von F. Hentschel synthetisiertes Psammaplin A-Derivat **44**, das ohne Hydroximfunktion in vivo nicht zum Zielenzym transportiert wurde.

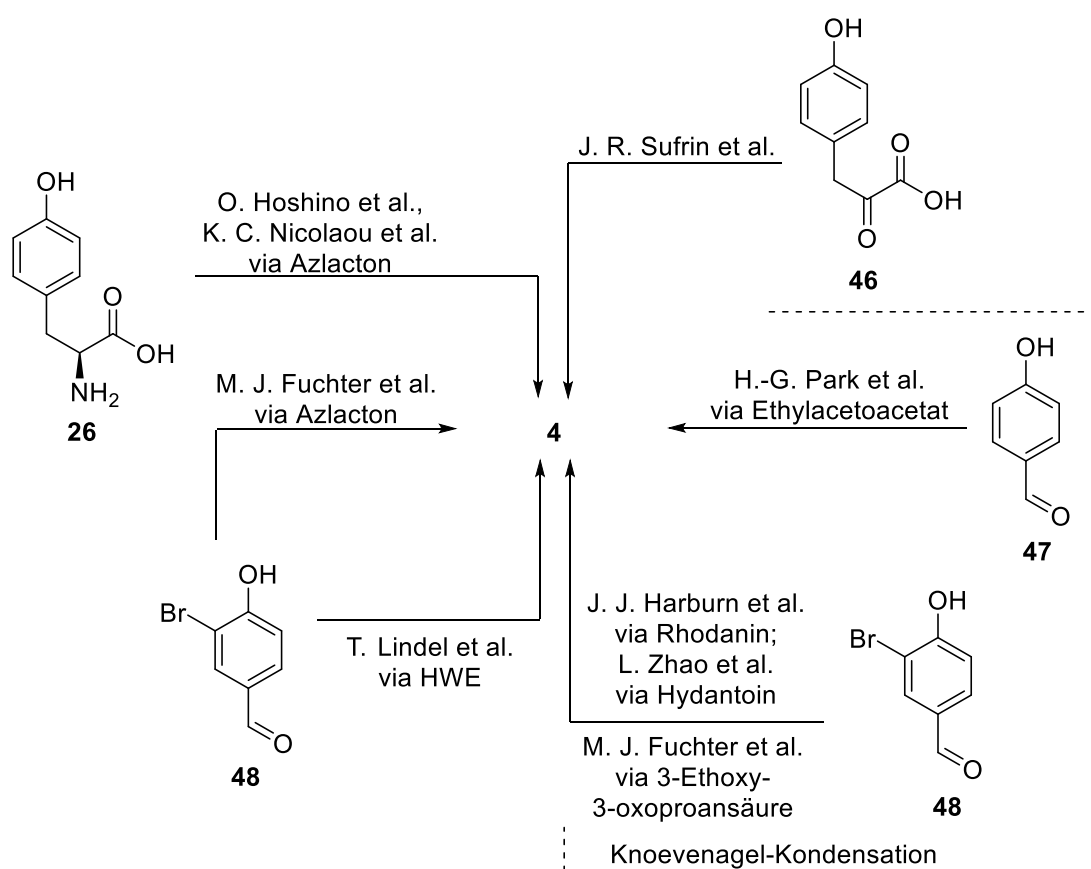
Das von F. Hentschel synthetisierte Cumarin-Psammaplin A (**44**, Abbildung 11) konnte aufgrund der fehlenden Oxim-Funktion nicht in gewünschter Weise zur Aufklärung des Wirkmechanismus beitragen. Daher sollte basierend auf der HWE-Route ein neues Cumarin-Psammaplin A-Derivat **45** synthetisiert werden.

[39] T. Tomohiro, K. Kato, S. Masuda, H. Kishi, Y. Hatanaka, *Bioconjugate Chem.* **2011**, 22, 315-318.

[40] F. Hentschel, *Dissertation* **2012**, TU Braunschweig.

### 2.1.4 Synthetische Zugänge zum Psammaplin A

Seit der Isolierung des Naturstoffs **4** 1987 sind mehrere Totalsynthesen von unterschiedlichen Arbeitsgruppen publiziert worden. Als Ausgangsverbindungen wurden dafür L-Tyrosin (**26**), die  $\alpha$ -Ketosäure **46**, oder die *p*-Hydroxybenzylaldehyde **47** bzw. **48** eingesetzt. Eine Übersicht zeigt Abbildung 12. Gemeinsam ist allen Totalsynthesen die Amidkupplung zwischen einer  $\alpha$ -Hydroxyiminosäure mit einem Cystamin-Baustein. Drei Totalsynthesen verlaufen dabei über ein Azlacton. Ebenso wurden vier Syntheserouten veröffentlicht, welche über eine Knoevenagel-Kondensation verlaufen. J. R. Sufrin et al. gingen von der  $\alpha$ -Ketosäure **46** aus und T. Lindel et al. konnten zeigen, dass das Psammaplin A (**4**) auch über eine HWE-Reaktion zugänglich ist.

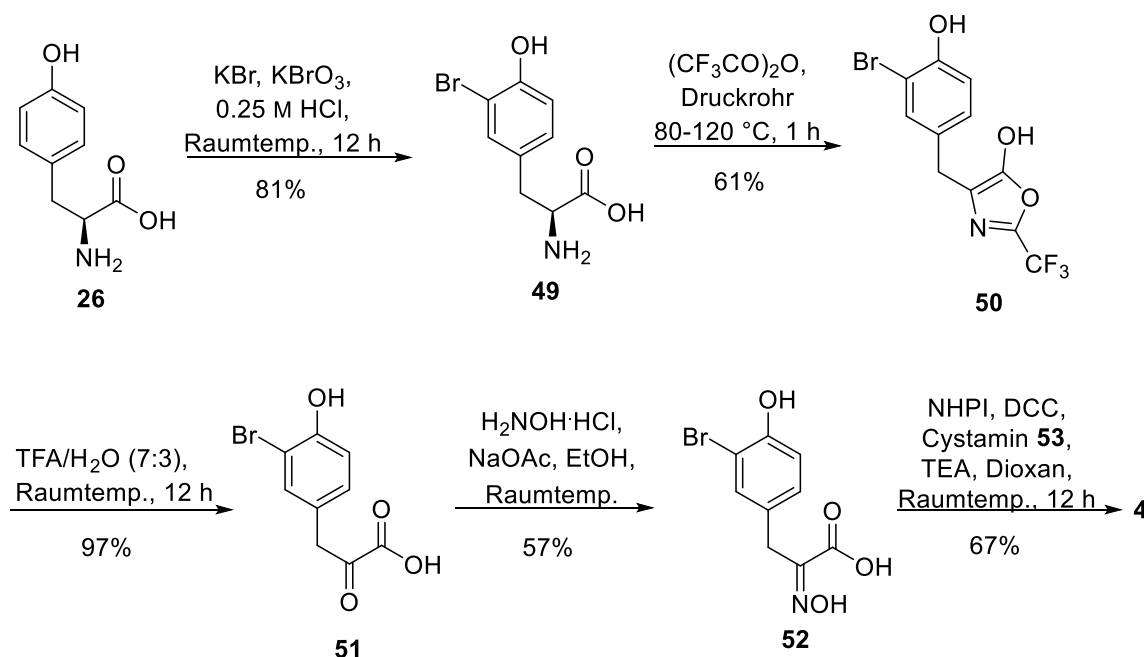


**Abbildung 12.** Übersicht zu bisher veröffentlichten Synthesen des Naturstoffs Psammaplin A (**4**).

Die erste Totalsynthese des Psammaplin A (**4**) publizierten O. Hoshino et al. im Jahr 1991 (Schema 11).<sup>[41]</sup> Sie gingen dabei von L-Tyrosin (**26**) aus, welches mittels KBr und KBrO<sub>3</sub> zum *o*-Bromtyrosin **49** umgesetzt wurde. Das bromierte Tyrosin **49** wurde im nächsten Schritt in das Azlacton **50** überführt und anschließend wurde durch Hydrolyse die  $\alpha$ -Ketosäure **51** erhalten. Durch Umsetzung mit Hydroxylaminhydrochlorid wurde aus der Säure **51** die  $\alpha$ -Hydroxyiminosäure **52** generiert. Im letzten Schritt erfolgte die Amidkupplung, durch welche

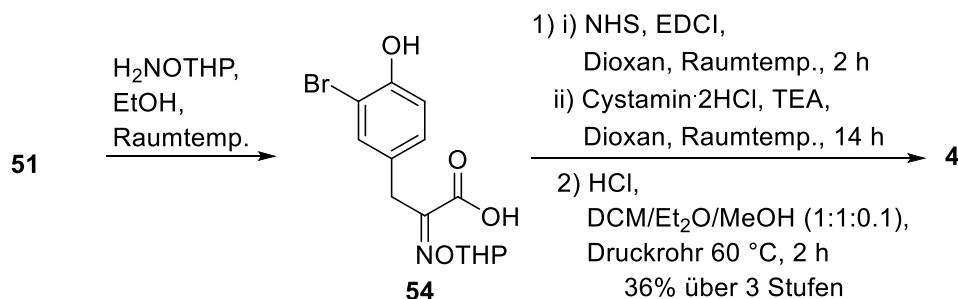
[41] O. Hoshino, M. Murakata, K. Yamada, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, 2, 1561-1562.

der Naturstoff **4** synthetisiert wurde. Die Aktivierung der Säure **52** erfolgte dabei durch N-Hydroxyphthalimid (NHPI) und Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), wodurch die Kupplung mit dem Cystamin **53** ermöglicht wurde.



**Schema 11.** Erste Synthese des Naturstoffs Psammaphin A (**4**) durch O. Hoshino et al.<sup>[41]</sup>

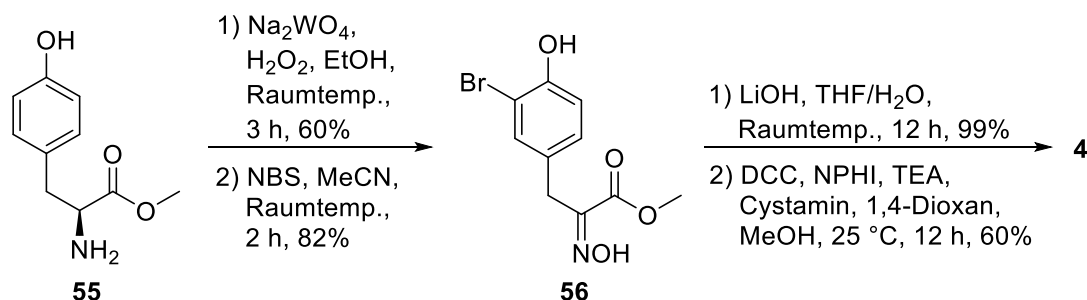
Die 2001 von K. C. Nicolaou et al.<sup>[42]</sup> publizierte Totalsynthese folgte dabei in wesentlichen Schritten der von O. Hoshino et al (Schema 11 und Schema 12). Ebenfalls von L-Tyrosin (**26**) ausgehend, generierten sie auf gleiche Weise die  $\alpha$ -Ketosäure **51**. Aus dieser Säure **51** synthetisierten sie das THP-geschützte Oxim **54**, welches durch eine Amidkupplung mit Cystamin zunächst zum THP-geschützten Psammaphin A umgesetzt wurde. K. C. Nicolaou et al. aktivierten die Säure **54** anders als O. Hoshino et al. mit Hydroxysuccinimid (NHS) und *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N*-ethylcarbodiimid (EDCI). Durch anschließende saure Hydrolyse wurde der Naturstoff **4** erhalten.



**Schema 12.** Syntheseroute von K. C. Nicolaou et al.<sup>[42]</sup>

[42] K. C. Nicolaou, R. Hughes, J. A. Pefferkorn, S. Barluenga, A. J. Roecker, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 4280-4295.

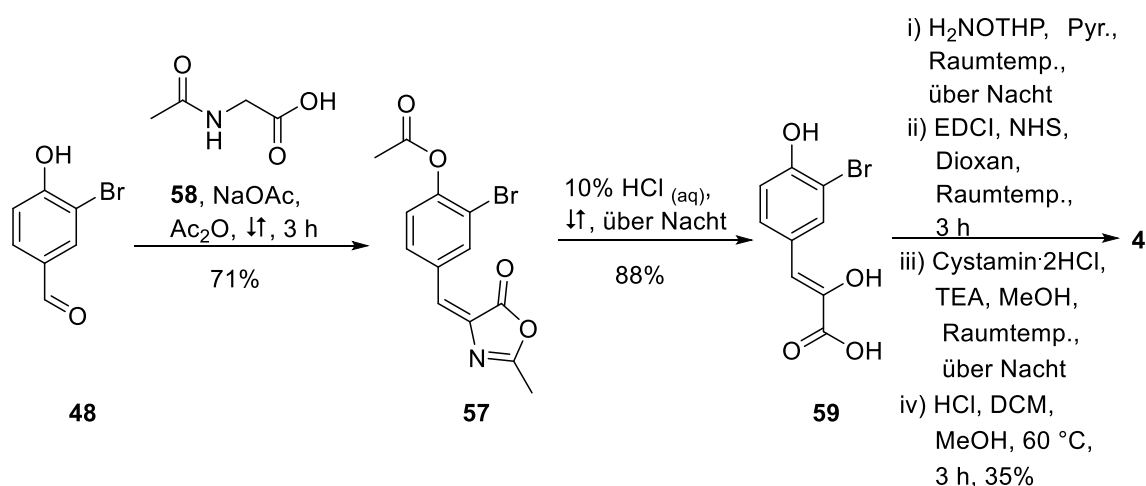
Des Weiteren veröffentlichten A. R. de Lera et al.<sup>[43]</sup> eine Variante der Hoshino-Route, welche in Schema 13 dargestellt ist. Ausgehend vom L-Tyrosinmethylester **55** wurde durch Umsetzung mit Na<sub>2</sub>WO<sub>4</sub> und Wasserstoffperoxid in Ethanol der entsprechende  $\alpha$ -Oximsäureester erhalten, welcher anschließend mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) zum Produkt **56** bromiert wurde. Nach der Verseifung durch LiOH in THF/Wasser wurde die freie Säure unter den Kupplungsbedingungen von O. Hoshino et al. zum Psammaplin A (**4**) umgesetzt.



**Schema 13.** Variante der Hoshino-Route von A. R. de Lera et al. zur Synthese von Psammaplin A (**4**).

M. J. Fuchter et al.<sup>[44]</sup> publizierten ausgehend von Benzaldehyd **48** sowohl eine Variante der Nicolaou-Route (ebenfalls über ein Azlacton **57**, Schema 14), als auch eine Synthese des Psammaplin A (**4**) mittels Knoevenagel-Kondensation.

Das Azlacton **57** wurde in einer Erlenmeyer-Synthese aus dem Benzaldehyd **48** und *N*-Acetylglycin **58** hergestellt. Anschließend wurde unter sauren Bedingungen die  $\alpha$ -Hydroxyacrylsäure **59** erhalten, welche unter den von K. C. Nicolaou et al. veröffentlichten Bedingungen zum Psammaplin A (**4**) umgesetzt werden konnte.



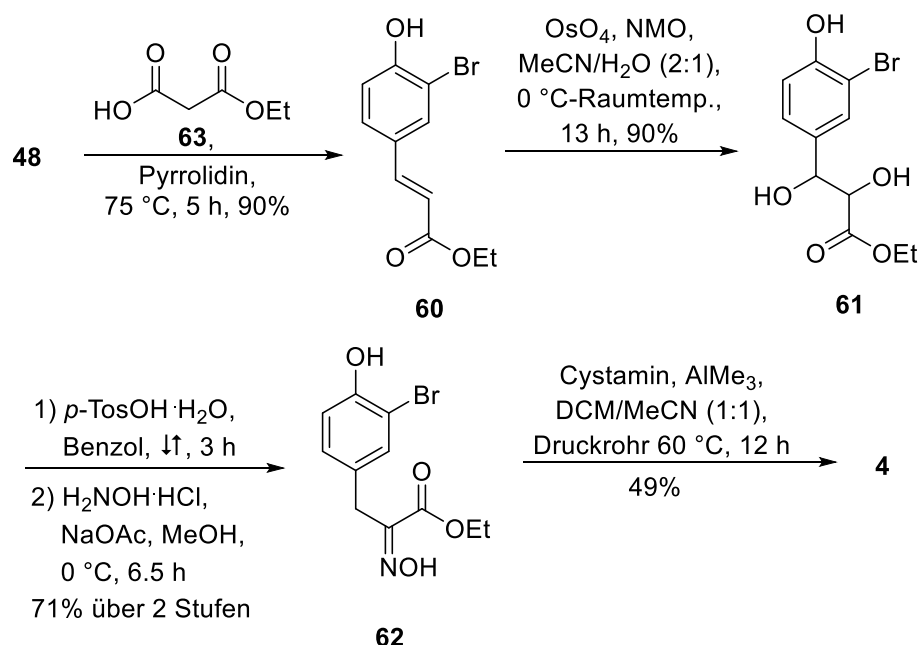
**Schema 14.** Synthese von Psammaplin A (**4**) über ein Azlacton **57** von M. J. Fuchter et al.<sup>[44]</sup>

Ausgehend vom Benzaldehyd **48** gelang die Synthese von Psammaplin A (**4**) auch über eine Knoevenagel-Kondensation. Diese Syntheseroute ist in Schema 15 dargestellt. Der Aldehyd

[43] J. Gracia, G. Franci, R. Pereira, R. Benedetti, A. Nebbioso, F. Rodríguez-Barrios, H. Gronemeyer, L. Altucci, A. R. de Lera, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 3637-3649.

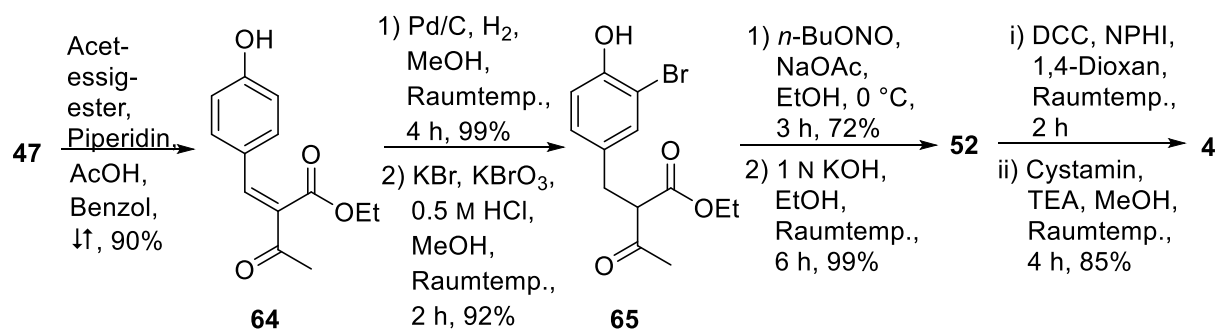
[44] M. G. Baud, T. Leiser, F.-J. Meyer-Almes, M. J. Fuchter, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 659-662.

**48** wurde mittels Knoevenagel-Kondensation zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester **60** umgesetzt. Die Doppelbindung wurde anschließend mittels  $\text{OsO}_4$  dihydroxyliert. Das Diol **61** konnte durch *p*-Toluolsulfonsäure dehydratisiert werden und durch Hydroxylaminhydrochlorid wurde der Oximester **62** erhalten. Im letzten Schritt wurde der Ester **62** mit Cystamin in der Gegenwart von  $\text{AlMe}_3$  erfolgreich zum Naturstoff **4** gekuppelt.



**Schema 15.** Synthese von Psammaphin A (**4**) von M. J. Fuchter et al. via Knoevenagel-Kondensation.<sup>[44]</sup>

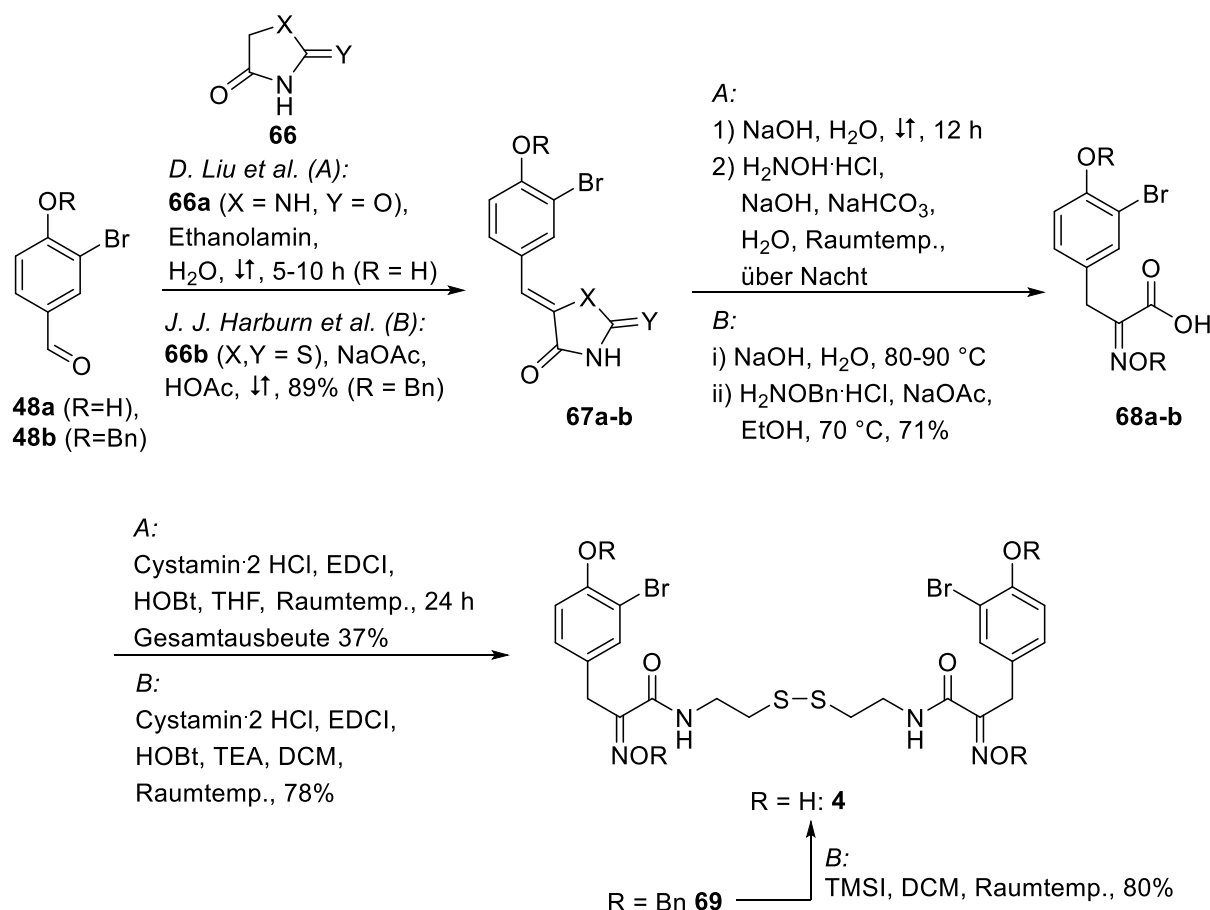
Auf ähnliche Weise wurde von H.-G. Park et al.<sup>[45]</sup> ebenfalls Psammaphin A (**4**) synthetisiert (Schema 16). Sie gingen dabei vom Aldehyd **47** aus, von welchem über eine Knoevenagel-Kondensation der  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ester **64** erhalten wurde. Durch eine Palladium-katalysierte Hydrierung konnte der gesättigte Ester erhalten werden, welcher anschließend durch KBr und  $\text{KBrO}_3$  zum monobromierten Ester **65** führte. Durch *n*-Butylnitrit in Gegenwart von NaOAc in Ethanol wurde der Oximester **62** über eine Nitrosierung generiert. Der Ester **62** konnte mittels KOH verseift werden und unter den Bedingungen von O. Hoshino et al. wurde Psammaphin A (**4**) erhalten.



**Schema 16.** Von H.-G. Park et al. veröffentlichte Synthese von Psammaphin A (**4**).<sup>[45]</sup>

[45] S. Hong, Y. Shin, M. Jung, M. W. Ha, Y. Park, Y.-J. Lee, J. Shin, K. B. Oh, S. K. Lee, H.-G. Park, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 96, 218-230.

Weitere Synthesen, die auch über eine Knoevenagel-Kondensation verlaufen, wurden von D. Liu et al.<sup>[46]</sup> und J. J. Harburn et al.<sup>[47]</sup> publiziert (Schema 17). Ausgehend von den Aldehyden **48a** bzw. **48b** führten sie die Knoevenagel-Kondensation mit Hydantoin **66a** (X = NH, Y = O) bzw. Rhodanin **66b** (X; Y = S) durch. Unter basischen Bedingungen konnten die 5-Ringe der Verbindungen **67a** und **67b** gespalten werden und wurden anschließend durch Hydroxylaminhydrochlorid, oder O-Benzylhydroxylamin in die entsprechenden Oximsäuren **68a** und **68b** umgesetzt. D. Liu et al. kuppelten das freie Oxim **68a** (R = H) und Cystamin mit Hilfe von EDCI und 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt). Ihre Gesamtausbeute ausgehend vom Aldehyd **48a** (R = H) betrug dabei 37%. Auch J. J. Harburn et al. verwendeten für die Amidkupplung EDCI und HOBt und setzten der Reaktionsmischung außerdem Triethylamin zu, sodass sie das tetrabenzylierte Psammaplin A **69** erhielten. Im letzten Schritt ihrer Synthese spalteten sie alle Benzylschutzgruppen mit Trimethylsilyliodid (TMSI) in DCM in einer Ausbeute von 80% ab und erhielten so den Naturstoff **4**.

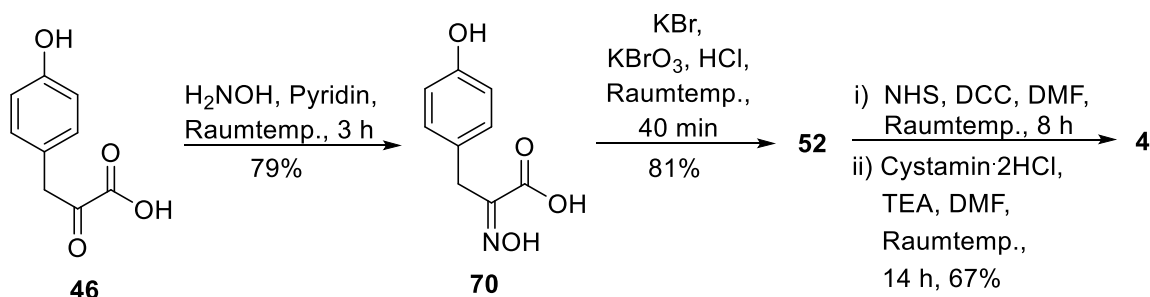


**Schema 17.** Synthesen von Psammaplin A (**4**) nach D. Liu et al.<sup>[46]</sup> sowie J. J. Harburn et al.<sup>[47]</sup>

[46] J. Wen, Y. Bao, Q. Niu, J. Liu, J. Yang, W. Wang, T. Jiang, Y. Fan, K. Li, J. Wang, L. Zhao, D. Liu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, 26, 4372–4376.

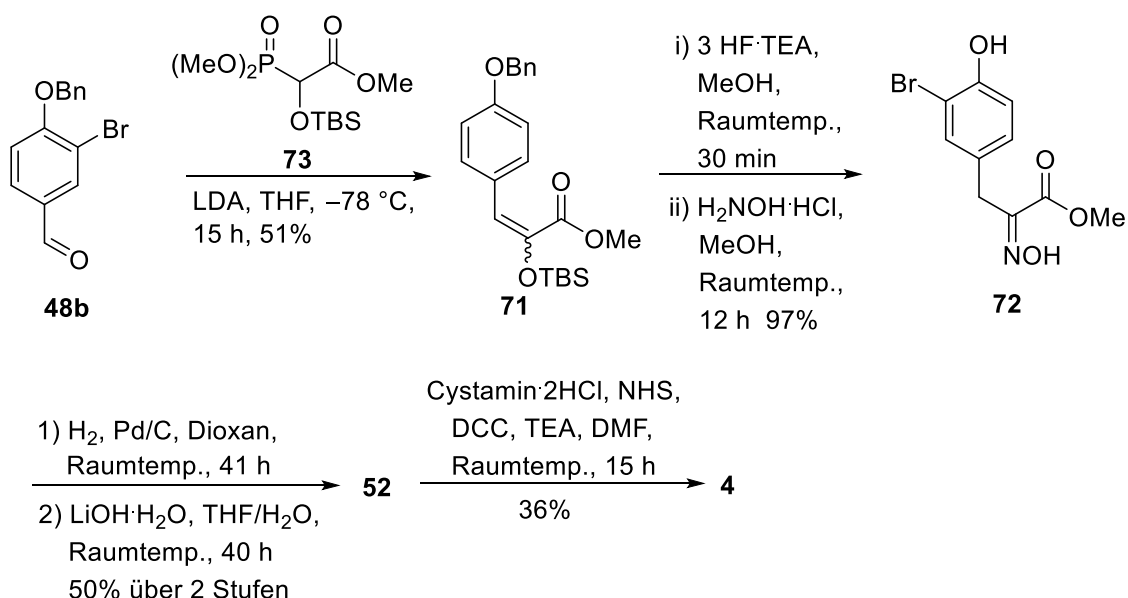
[47] S. K. Kottakota, M. Benton, D. Evangelopoulos, J. D. Guzman, S. Bhakta, T. D. McHugh, M. Gray, P. W. Groundwater, E. C. L. Marrs, J. D. Perry, J. J. Harburn, *Org. Lett.* **2012**, 14, 6310–6313.

Des Weiteren synthetisierten J. R. Sufrin et al.<sup>[48]</sup> ausgehend von der  $\alpha$ -Ketosäure **46** in drei Stufen Psammaplin A (**4**). Im ersten Schritt erfolgte die Synthese des freien Oxims **70** durch Hydroxylaminhydrochlorid. Die Oximsäure **70** wurde dann, wie bei O. Hoshino et al., mittels KBr und KBrO<sub>3</sub> bromiert. Die Säure **52** wurde dann mittels NHS und DCC aktiviert und mit Cystamindihydrochlorid in DMF zum Naturstoff **4** umgesetzt.



**Schema 18.** Ausgehend von der  $\alpha$ -Ketosäure **46** wurde von J. R. Sufrin et al. Psammaplin A (**4**) synthetisiert.

Hingegen synthetisierten T. Lindel et al.<sup>[49]</sup> Psammaplin A (**4**) über eine Horner-Wadsworth-Emmons (HWE)-Route. Ausgehend von dem Aldehyd **48b** wurde dieser mit einem Phosphonat umgesetzt. Der Ester **71** wurde in situ desilyliert und mittels Hydroxylaminhydrochlorid erhielten die Autoren das freie Oxim **72**. Durch Palladium-Katalyse wurde die Benzylgruppe abgespalten und durch anschließende Verseifung wurde die Säure **52** erhalten. Diese Säure **52** wurde unter bekannten Bedingungen zum Naturstoff Psammaplin A (**4**) umgesetzt.<sup>[49]</sup>



**Schema 19.** Synthese von Psammaplin A (**4**) über eine HWE-Route von T. Lindel et al.<sup>[49]</sup>

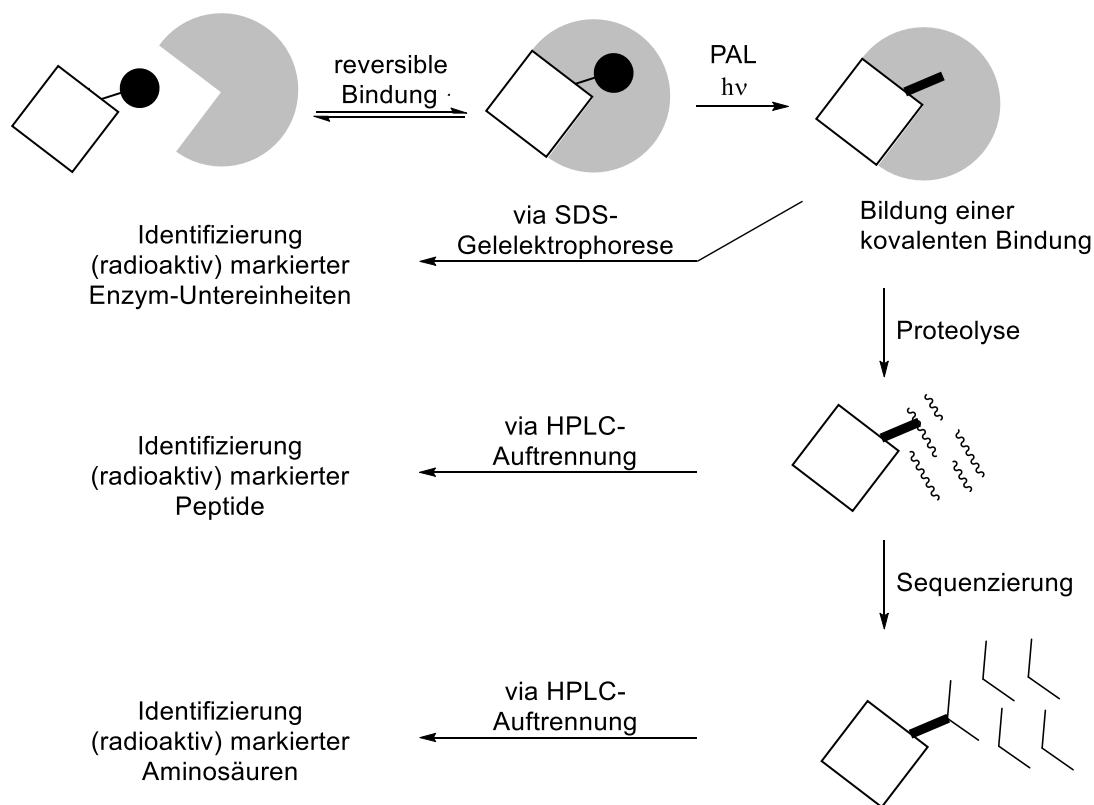
[48] A. M. Godert, N. Angelino, A. Woloszynska-Read, S. R. Morey, S. R. James, A. R. Karpf, J. R. Sufrin, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 2, 3330-3333.

[49] F. Hentschel, F. Sasse, T. Lindel, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 7120-7133.



## 2.2 Photoaffinitätsmarkierung

Die Photoaffinitätsmarkierung (photoaffinity labeling, PAL) wurde erstmals von F. Westheimer et al. im Jahre 1962 beschrieben.<sup>[50]</sup> Bis heute gibt es zahlreiche Publikationen und Weiterentwicklungen auf diesem Gebiet.<sup>[51]</sup> Durch PAL kann mit Hilfe photolabiler Gruppen (Photophore) die Untersuchung biologischer Prozesse erheblich erleichtert werden. So kann durch Bestrahlung mit einer bestimmten Wellenlänge aus dem photoaktivierbaren Derivat ein hochreaktives Intermediat gebildet werden, das eine kovalente Bindung in seiner chemischen Umgebung knüpft. Dies ermöglicht eine Untersuchung von beispielsweise Zielenzymen eines photoaktivierbaren, biologisch aktiven Moleküls, welche sowohl in vitro als auch in vivo durchgeführt werden kann.<sup>[52]</sup> Im Anschluss kann durch verschiedene Verfahren eine Identifizierung der markierten Bausteine erfolgen. Eine allgemeine Übersicht zur PAL zeigt Schema 20.<sup>[53,54]</sup>



**Schema 20.** Allgemeine Darstellung der Photoaffinitätsmarkierung (PAL), sowie verschiedene Verfahren zur Identifizierung der markierten Bausteine.<sup>[53,54]</sup>

[50] A. Singh, E. R. Thornton, F. H. Westheimer, *J. Biol. Chem.* **1962**, 237, 3006-3008.

[51] Allgemeiner Übersichtsartikel, welcher auch einen Überblick der Reviews bietet: D. P. Murale, S. C. Hong, M. M. Haque, J.-S. Lee, *Proteome Science* **2017**, published online: Juni 2017.

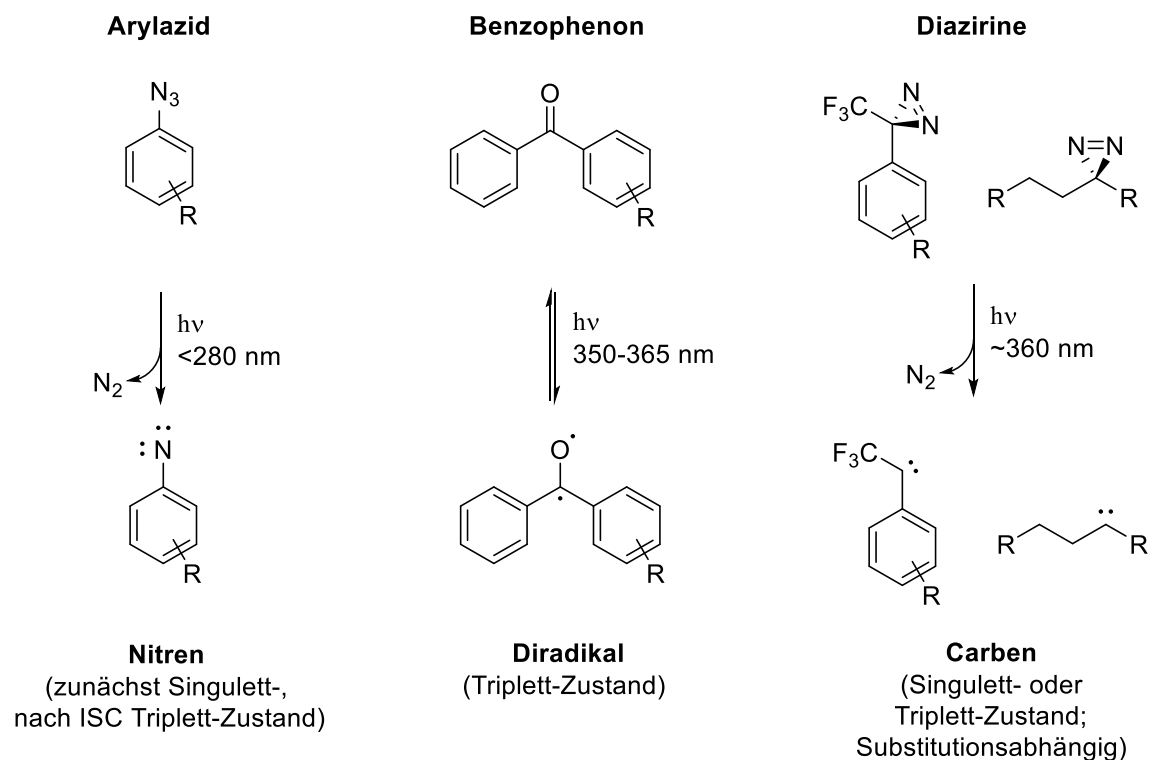
[52] J. Sumranjit, S. J. Chung, *Molecules* **2013**, 18, 10425-10451.

[53] F. K. Hibert, I. Kapfer, M. Goeldner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 1296-1312.

[54] M. Hashimoto, Y. Hatanaka, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2513-2523.

## 2.2.1 Photophore

Zu den wichtigsten photoaktivierbaren Gruppen gehören Arylazide, Benzophenone, sowie die Diazirine. Eine Übersicht dieser Photophore, sowie deren aktivierte Intermediate zeigt Schema 21.



**Schema 21.** Darstellung der am häufigsten verwendeten Photophore, sowie dessen durch Bestrahlung generierten, aktivierten Intermediate.<sup>[51,54]</sup>

### 2.2.1.1 Arylazide

Aufgrund ihrer höheren Stabilität werden Arylazide bevorzugt gegenüber Acyl- oder Alkylanaloga zur Photomarkierung eingesetzt. Bei der Bestrahlung von Aziden mit Wellenlängen  $< 280 \text{ nm}$  wird unter Abspaltung von Stickstoff zunächst ein Singulett-Nitren gebildet, welches durch Intersystem Crossing (ISC) auch in den Triplettzustand übergehen kann. Beide Nitrene können radikalisch mit C-H- sowie Heteroatom-H-Bindungen reagieren.<sup>[51]</sup> Diese Undifferenziertheit führt in einer biochemischen Umgebung mit diversen potentiellen Reaktionspartnern zu sehr unspezifischen Reaktionsprodukten. Weiterhin führt die kurze, energiereiche Wellenlänge  $< 280 \text{ nm}$ , die zur Generierung des Nitrens notwendig ist, in einer solchen Umgebung zu empfindlichen Photoschäden. Trotz dieser Nachteile ist das Azid ein

häufig eingesetzter Photophor, da es durch seine geringe Größe die Bioaktivität nur schwach beeinflusst und synthetisch leicht zugänglich ist.<sup>[55,56]</sup>

### 2.2.1.2 Benzophenone

Benzophenone gehören aufgrund ihrer hohen Selektivität gegenüber  $\alpha$ -CH-Bindungen (in Aminosäuren, bspw. in Methionin) zu den am häufigsten eingesetzten Photophoren. Sie wurden erstmals 1974 im Zusammenhang mit PAL beschrieben.<sup>[57]</sup> Das aktivierte Intermediat, ein Triplett-Diradikal,<sup>[58]</sup> wird durch Bestrahlung mit Licht einer Wellenlänge von 350-360 nm gebildet. Die eingesetzte hohe Wellenlänge ermöglicht weiterhin eine Untersuchung in vivo und in vitro bei geringerer Schädigung der biochemischen Umgebung gegenüber kürzeren Wellenlängen. Durch das bestehende Gleichgewicht mit einer Rekombination des Diradikals kann durch mehrfache Anregung eine hohe Markierungsrate erzielt werden, wodurch jedoch auch die Wahrscheinlichkeit von Schädigungen steigt.<sup>[51,59]</sup> Aufgrund des vergleichsweise hohen sterischen Anspruchs der Benzophenone ist der Einsatz dieser Photophore bei abnehmender Substratgröße limitiert.

### 2.2.1.3 Diazirine

Analog zu den Aziden wird auch bei der Bestrahlung von Diazirinen (mit einer Wellenlänge von etwa 350 nm) Stickstoff freigesetzt. Das gebildete Carben (Schema 21) kann, in Abhängigkeit der Substituenten, entweder im Singulett- oder im Triplettzustand vorliegen.<sup>[60,61]</sup> Wie auch das Nitren (siehe Arylazide) reagiert das Carben mit C-H- und Heteroatom-H-Bindungen. Diese Carbene zeichnen sich zwar durch eine schnelle Reaktionszeit (im

---

[55] Y. Sadakane, Y. Hatanaka, *Anal. Sci.* **2006**, 22, 209–218.

[56] E. Smith, I. Collins, *Future Med. Chem.* **2015**, 7, 159–183.

[57] R. E. Galardy, L. C. Craig, J. D. Jamieson, M. P. Printz, *J. Biol. Chem.* **1974**, 249, 3510-3518.

[58] Zur Untersuchung des Spinzustandes: P. J. Wagner, *Acc. Chem. Res.* **1971**, 4, 168-177.

[59] G. D. Prestwich, G. Dormán, J. T. Elliot, D. M. Marecak, A. Chaudhary, *Photochem. Photobiol.* **1997**, 65, 222-234.

[60] Einführung in Spinzustände: T. L. Gilchrist, C. W. Rees, *Carbenes, Nitrenes and Arynes.*, London: Nelson, 1969.

[61] Synthese verschiedener Diazirine, sowie die Spinzustände der nach Bestrahlung gebildeten Carbene. a) P. H. Mueller, N. G. Rondan, K. N. Houk, J. F. Harrison, D. Hooper, B. H. Willen, J. F. Liebman, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 17, 5049-5052. b) J. M. Perez, *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1* **1982**, 78, 3509-3518. c) H. D. Roth, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 19, 4935-4936. d) Y. Zhang, G. Burdzinski, J. Kubicki, M. S. Platz, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 48, 16134-16135. e) R. A. Moss, Z. Lu, R. R. Sauers, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 45, 5940-5942. f) B. Noller, L. Poisson, R. Maksimenka, O. Gobert, I. Fischer, J. M. Mestdagh, *J. Phys. Chem. A* **2009**, 113, 13, 3041-3050. g) B. Noller, P. Hemberger, I. Fischer, C. Alcaraz, G. A. Garcia, H. Soldi-Lose, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2009**, 11, 5384-5391.

Nanosekundenbereich)<sup>[62]</sup> aus, jedoch ist die Reaktion in einer biochemischen Umgebung ebenfalls unspezifisch. Vorteilhaft vor allem in Hinblick auf die Azide ist die vergleichsweise hohe Wellenlänge zur Generierung des aktivierten Intermediats und die geringere Größe des Diazirins.

### *Synthese von Diazirinen*

Die Synthese einer Diazirin-Einheit erfolgt meist ausgehend von einem Keton **73**, wie Schema 22 zeigt.<sup>[63]</sup> Prinzipiell können hier zwei Wege unterschieden werden: die Bildung des Diaziridins **74** erfolgt entweder über ein Oxim **75** oder über ein Imin **76**. Nach anschließender Oxidation des Diaziridins **74** wird das Diazirin **77** erhalten.

Das Keton kann mittels Hydroxylaminhydrochlorid und Zusatz einer Base (bspw. Pyridin, NaOH oder NaHCO<sub>3</sub>) zum Oxim **75** umgesetzt werden. Im nächsten Schritt wird dieses, ausgehend vom entsprechenden Sulfonsäurechlorid und einer Base wie Pyridin, Triethylamin oder DMAP, in ein entsprechendes Tosyl- oder Mesyloxim überführt. In auskondensiertem Ammoniak erfolgt meist bei Temperaturen zwischen –78 °C und –35 °C die Umsetzung zum Diaziridin **74**.

Auch das Keton **73** kann in Ammoniak umgesetzt werden. Das gebildete Imin **76** wird dann mittels Hydroxylamin-O-sulfonsäure ebenfalls zum Diaziridin **74** umgesetzt. Das auf beiden Wegen gebildete Diaziridin **74** kann durch ein Oxidationsmittel zum entsprechenden Diazirin **77** oxidiert werden. Die Vielfalt erfolgreich angewendeter Oxidationsmittel ist bemerkenswert. Sie reicht von anorganischen Oxidantien wie Iod oder Silberoxid (am häufigsten eingesetzt),<sup>[64,65,66]</sup> über organisch-basierte Oxidationsmittel wie Oxalylchlorid<sup>[67]</sup> bis hin zu elektrochemischer Oxidation an einer Pt/Ti-Anode.<sup>[68]</sup>

---

[62] Lebensdauer Dimethylcarben 20 ns in Alkanen: F. Ford, T. Yuzawa, M. Platz, S. Matzinger, M. Fülcher, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4430-4438.

[63] Eine weitere Methode, Diazirine zu generieren, ist die Graham-Reaktion. Ausgehend von einem Amidin wird oxidativ durch ein Hypohalogenitsalz ein 3-Halogendiazirin erzeugt, welches durch Substitution weiter funktionalisiert werden kann. Siehe dazu: a) W. H. Graham, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4396–4397. b) R. A. Moss, *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 267–272.

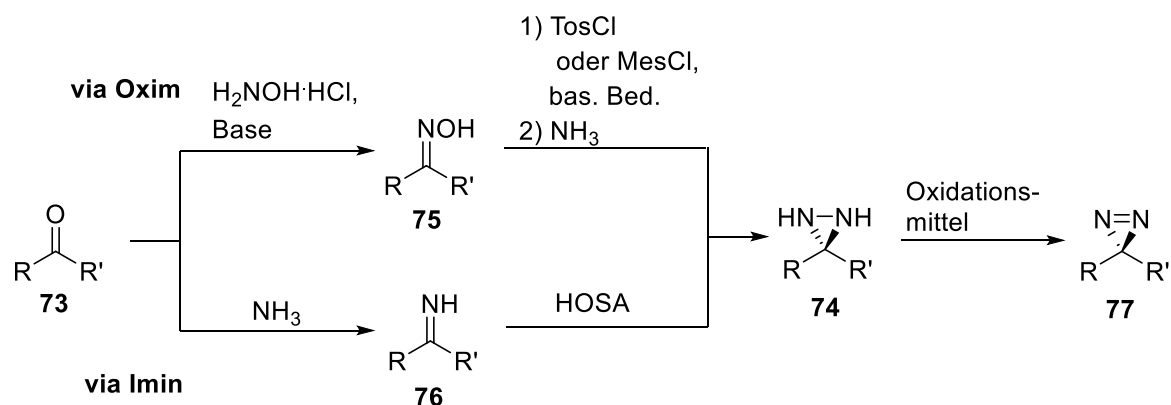
[64] N. Burkard, T. Bender, J. Westmeier, C. Nardmann, M. Huss, H. Wieczorek, S. Grond, P. von Zezschwitz, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *11*, 2176-2181.

[65] L. Dubinsky, L. M. Jarosz, N. Amara, P. Krief, V. V. Kravchenko, B. P. Krom, M. M. Meijler, *Chem. Commun.* **2009**, 7378-7380.

[66] M. Al-Omari, K. Banert, Manfred Hagedorn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 309-311.

[67] N. S. Kumar, R. N. Young, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 5388-5395.

[68] M. D. Vedenyapina, V. V. Kuznetsov, E. A. Nizhnikovskii, E. D. Strel'tsova, N. N. Makhova, M. I. Struchkova, A. A. Vedenyapin, *Russ. Chem. Bull.* **2006**, *55*, 2013-2015.



R = Alkyl, Aryl R' = H, Alkyl,  $\text{CF}_3$

**Schema 22.** Synthese von Diazirinen **77** ausgehend von Ketonen **73**. HOSA: Hydroxylamin-O-sulfonsäure.

Über beide Wege können sowohl Alkyl- und Aryl- als auch Brunner-Diazirine (3-Aryl-3-trifluormethyl-3*H*-diazirine) synthetisiert werden.

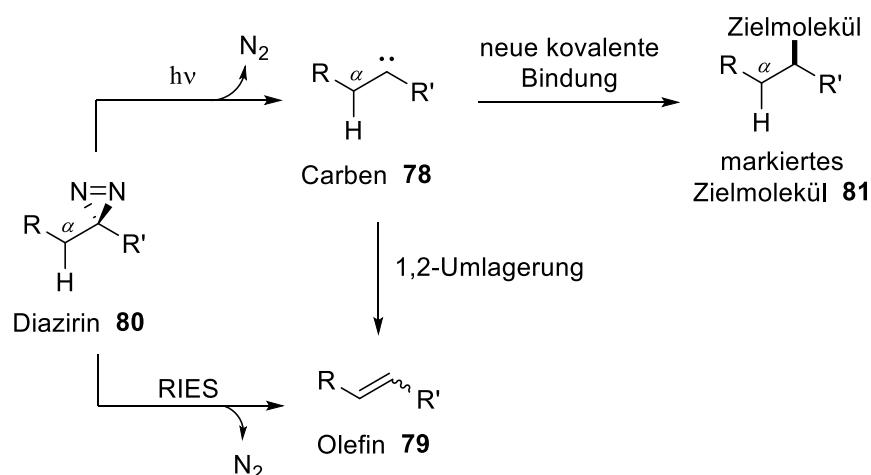
### Stabilität

Wie in Schema 21 beschrieben, wird durch Bestrahlung von Diazirinen mit einer Wellenlänge von etwa 360 nm ein Carben gebildet. Im Fall der Anwesenheit eines  $\alpha$ -H-Atoms kann dieses Carben **78** nicht nur in gewünschter Weise mit dem Zielmolekül reagieren, wie in Schema 23 dargestellt. Die 1,2-H-Verschiebung ist eine nicht zu vernachlässigende Konkurrenzreaktion.<sup>[69]</sup> Jedoch konnte mehrfach gezeigt werden, dass auch ohne Bestrahlung Stickstoff freigesetzt werden kann und es zur Umlagerung kommt. Dabei wird von einem angeregten Zustand des Diazirins ausgegangen, welcher konzertiert zur Abspaltung von Stickstoff und durch Umlagerung zum Olefin **79** führt (engl. rearrangement in excited state; RIES).<sup>[70,71]</sup>

[69] R. Bonneau, M. T. H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 7229-7230.

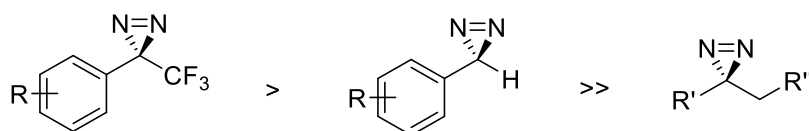
[70] H. M. Frey, I. D. R. Stevens, *J. Chem. Soc.* **1965**, 1700-1706.

[71] D. A. Modarelli, S. Morgan, M. S. Platz, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7034-7041.



**Schema 23.** Durch Bestrahlung oder RIES von  $\alpha$ -H-Diazirinen kann es u. a. zur Bildung von olefinischen Reaktionsprodukten **79** kommen.

So haben im Allgemeinen die Brunner-Diazirine eine höhere Stabilität als analoge 3-Aryl-3-*H*-Diazirine, wobei die aliphatischen Diazirine deutlich instabiler als ihre Aryl-Vertreter sind (Abbildung 13).



**Abbildung 13.** Abhängigkeit der Stabilität unterschiedlich substituierter Diazirine – abnehmende Stabilität von links nach rechts.

## 2.2.2 Diazirin-Funktionalisierung von Naturstoffen

### 2.2.2.1 Naturstoffe

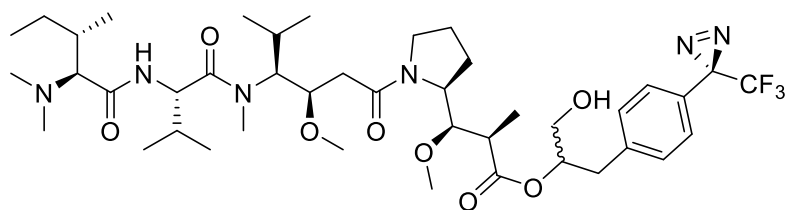
Naturstoffe stehen insbesondere im Fokus der chemischen und biologischen Forschung. Der Begriff umfasst alle in der Natur vorkommenden sowie durch Biosynthese synthetisierten organischen Verbindungen.<sup>[72]</sup> Dabei sind vor allem die biologisch aktiven Naturstoffe von besonderem Interesse. Naturstoffe oder davon abgeleitete Leitstrukturen stellen potentielle Wirkstoffe dar. Zur Erforschung bspw. des Wirkungsmechanismus können diese mit den oben beschriebenen Photophoren funktionalisiert werden. Dazu gibt es zahlreiche und bemerkenswerte Publikationen. Im Folgenden sollen kurz einige Beispiele Diazirin-funktionalisierter Naturstoffe vorgestellt werden.

[72] Zur Definition des Begriffs „Naturstoff“: o. V., *Nat. Chem. Biol.* **2007**, 3, 351.

Naturstoffe werden weiterhin aus verschiedenen Bausteinen gebildet. Diese können grob unterteilt werden in Peptide bzw. Aminosäuren, Kohlenhydrate und Lipide, zu denen auch die Terpene gehören.

### Peptide/Aminosäuren

Die Funktionalisierung von Peptiden mit Photophoren bietet eine Vielzahl an Möglichkeiten zur Untersuchung von bspw. Peptid-Peptid-, sowie Peptid-Rezeptor-Wechselwirkungen. Daher gibt es zahlreiche Publikationen zu Diazirin-markierten Peptiden und deren Bausteinen, den Aminosäuren. Beispielsweise konnten T. Lindel et al. ein Photo-Derivat **82** des Depsipeptids Malevamid D synthetisieren (Abbildung 14), welches jedoch eine um den Faktor 200 schwächere Zytotoxizität aufweist.<sup>[73]</sup> Eine Funktionalisierung des Malevamid D an einer der Aminosäureeinheiten böte Zugang zu weiteren Photo-Derivaten, deren Untersuchung vor dem Hintergrund der eventuell erhöhten Zytotoxizität ein interessantes Forschungsziel wäre.



ein Photo-Malevamid D **82**

**Abbildung 14.** Struktur des von T. Lindel et al. synthetisierten Photo-Malevamid D **82**.

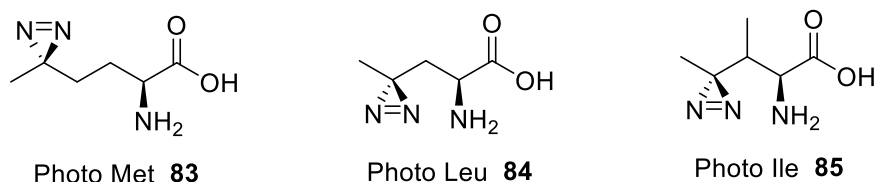
In den letzten Jahren wurden eine Reihe photoaktivierbarer Aminosäureanaloge synthetisiert und publiziert. Die Arbeitsgruppe von C. Thiele synthetisierte Photomethionin **83**, -leucin **84** und -isoleucin **85**. Durch die entsprechende tRNA konnten die Photoamino-säuren erkannt werden und wurden so teilweise anstelle einer natürlichen Aminosäure in ein Protein eingebaut.<sup>[74]</sup> Mittels Photomethionin **83** wurden so Protein-Protein-Wechselwirkungen in verschiedenen Proteinen untersucht.<sup>[74,75]</sup> Photoleucin **84** wurde von J. Taunton et al. erfolgreich in ein Cyclodepsipeptid eingebaut, wodurch dessen Zielprotein aufgeklärt werden konnte.<sup>[76]</sup>

[73] W. Telle, G. Kelter, H.-H. Fiebig, P. G. Jones, T. Lindel, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, 10, 316–322.

[74] M. Suchanek, A. Radzikowska, C. Thiele, *Nat. Methods* **2005**, 2, 4, 261-268

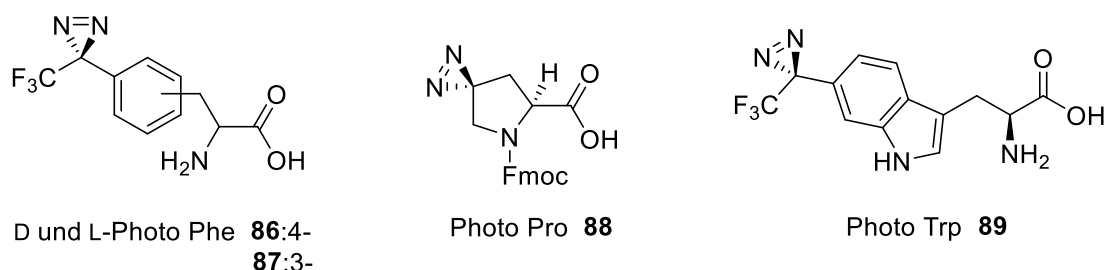
[75] a) T. Durek, J. Zhang, C. He, S. B. H. Kent, *Org. Lett.* **2007**, 9, 5497-5500. b) M. Vila-Perello, M. R. Pratt, F. Tulin, T. W. Muir, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 8068-8069.

[76] A. L. MacKinnon, J. L. Garrison, R. S. Hegde, J. Taunton, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 14560-14561.



**Abbildung 15.** Strukturen der Aminosäuren-Analoga Photomethionin (Met) **83**, Photoleucin (Leu) **84** und Photoisoleucin (Ile) **85**.

Ebenso wurden verschiedene D/L-Photophenylalanine **86** und **87** synthetisiert.<sup>[77,78]</sup> Diese wurden in Proteine eingebaut,<sup>[77,79]</sup> oder dienten zur Untersuchung von Ligand-Rezeptor-Wechselwirkungen.<sup>[78,80]</sup> Des Weiteren wurde von J. A. Robinson et al. ein Photoprolin **88** synthetisiert, welches erfolgreich in ein zyklisches Peptid eingebaut wurde, sowie dessen Wirkmechanismus aufgeklärt werden konnte.<sup>[81]</sup> T. Wartmann synthetisierte erstmals ein Phototryptophan **89**, welches zur Synthese eines Photohemiasterlins eingesetzt wurde.<sup>[82]</sup>



**Abbildung 16.** Strukturen der D/L-Photophenylalanine (Phe) **86** und **87**, Photoprolin (Pro) **88** und Phototryptophan (Trp) **89**.

### Kohlenhydrate

Kohlenhydrate sind an verschiedenen Prozessen innerhalb eines Organismus beteiligt und daher ebenfalls interessante Verbindungen zur PAL. Beispiele für Diazirin-funktionalisierte Kohlenhydrate zeigt Abbildung 17. So zeigte das von J. Lehmann und M. Scheuring synthetisierte Photo-Analogon **90** eine hohe Affinität gegenüber zweier Antikörper.<sup>[83]</sup> Durch das D-Galactopyranosyldiazirin **91**, sowie das Diazirin-D-glucosid **92** wiederum konnten durch

[77] H. Nakashima, M. Hashimoto, Y. Sadakane, T. Tomohiro, Y. Hatanaka, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15092-15093.

[78] K. Masuda, A. Koizumi, T. Misaka, Y. Hatanaka, K. Abe, T. Tanaka, M. Ishiguro, M. Hashimoto, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 1081-1083.

[79] E. M. Tippmann, W. Liu, D. Summerer, A. V. Mack, P. G. Schultz, *ChemBioChem* **2007**, *8*, 2210-2214.

[80] D. Fillion, M. Deraet, B. J. Holleran, E. Escher, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2200-2209.

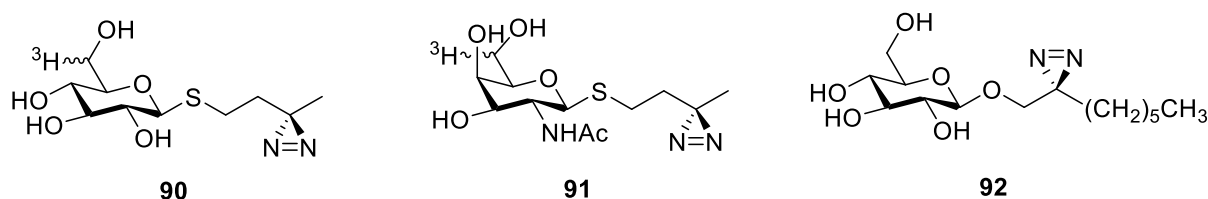
[81] N. Srinivas, P. Jetter, B. J. Ueberbacher, M. Werneburg, K. Zerbe, J. Steinmann, B. Van der Meijden, F. Bernardini, A. Lederer, R. L. A. Dias, P. E. Misson, H. Henze, J. Zumburn, F. O. Gombert, D. Obrecht, P. Hunziker, S. Schauer, U. Ziegler, A. Kach, L. Eberl, K. Riedel, S. J. DeMarco, J. A. Robinson, *Science* **2010**, *327*, 1010-1013.

[82] T. Wartmann, T. Lindel, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1649-1652.

[83] J. Lehmann, M. Scheuring, *Carbohydr. Res.* **1992**, *225*, 67-82.



PAL-Experimente deren Zielenzyme ermittelt werden.<sup>[84,85]</sup> Weitere Beispiele für Diazirin-markierte Kohlenhydrate, wie Mannitol-, Bismannose-Analoga etc., sind auch dem Übersichtsartikel von A. Blencowe und W. Hayes zu entnehmen.<sup>[86]</sup>



**Abbildung 17.** Beispiele für Diazirin-markierte Kohlenhydrate.

### 2.2.2.2 Funktionalisierung von Terpenen mit Photophoren

Terpene und Terpeneide sind eine große und vielfältige Klasse mit über 50 000 bekannten organischen Verbindungen und finden sich in allen Organismen.<sup>[87]</sup> So sind auch die biologischen und biochemischen Eigenschaften divers. Sie reichen von Toxinen, über Pheromone bis hin zu Pharmazeutika. Näher erläutert werden im Folgenden Beispiele Diazirin-funktionalisierter Steroide, höherer Terpeneide, sowie photoaktivierbare Geranyl- und Farnesylpyrophosphate. Zur Funktionalisierung von Terpenen mit Diazirinen ist im Vergleich zu anderen Substanzklassen bislang wenig publiziert worden.

#### Photoaktivierbare Steroide

Bedeutende Repräsentanten der Terpene sind die Steroide, welche an vielfältigen biologischen Prozessen beteiligt sind oder diese steuern. Sie kommen in allen lebendigen Organismen vor. Die Installation einer Diazirin-Einheit erfolgt meist direkt am Steroidgerüst, sodass der sterische Anspruch der Photoeinheit minimal ist. Jedoch kann nach der Bestrahlung schnell eine intramolekulare Umlagerung des Carbens stattfinden, welche in Konkurrenz zur gewünschten Markierung des Zielenzym steht.

Die Arbeitsgruppe von W. B. Huttner identifizierte mittels des [<sup>3</sup>H]-Photocholesterols **93** (Abbildung 18) das Zielprotein des Cholesterols **94** in synaptischen Vesikeln des Gehirns.<sup>[88]</sup>

[84] B. Liessem, G. J. Glombitza, F. Knoll, J. Lehmann, J. Kellermann, F. Lottspeich, K. Sandhoff, *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 23693-23699.

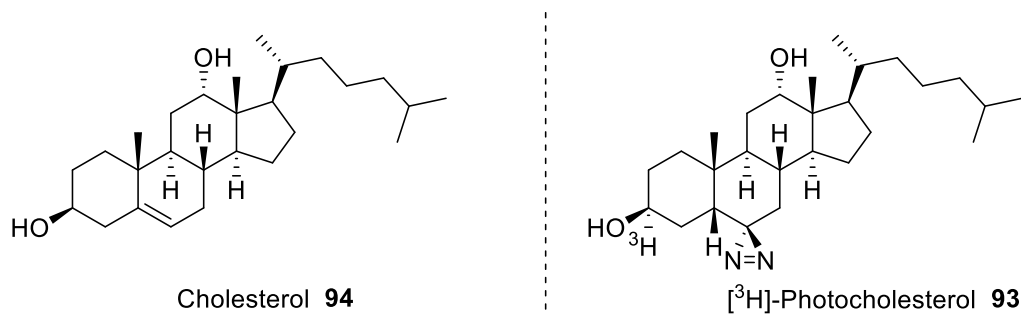
[85] M. M. Raja, H. Kipp, R. K. H. Kinne, *Biochemistry* **2004**, *43*, 10944-10951.

[86] A. Blencowe, W. Hayes, *Soft Matter* **2005**, *1*, 178-205.

[87] T. Kuzuyama, *J. Antibiot.* **2017**, *70*, 811-818.

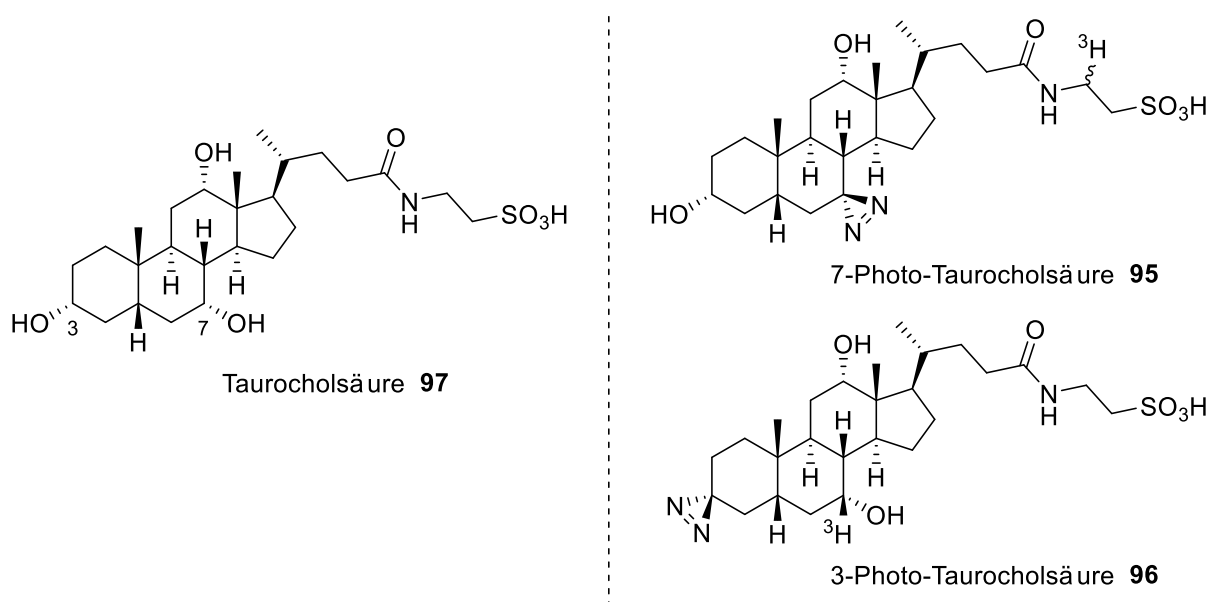
[88] C. Thiele, M. J. Hannah, F. Fahrenholz, W. B. Huttner, *Nat. Cell. Biol.* **2000**, *2*, 42-49.

In Kooperation mit J. Trotter et al. wurden zudem auch Cholesterol-Lipid-Wechselwirkungen in Oligodendrozyten, welche Teil des Zentralnervensystems sind, untersucht.<sup>[89]</sup>



**Abbildung 18.** Struktur des Steroids Cholesterol **94**, sowie des von W. B. Huttner synthetisierten Photo-Derivats **93**.

Ein weiteres Beispiel Diazirin-funktionalisierter Steroide (Abbildung 19) ist die 7-Photo-Taurocholsäure **95**, welche von W. Kramer et al. synthetisiert worden ist.<sup>[90]</sup> Später synthetisierten Kramer und Schneider die 3-Photo-Taurocholsäure **96** und konnten in einer PAL-Studie beider Photosteroide zeigen, dass unterschiedliche Rezeptorverknüpfungen entstanden. Durch die Installation photoaktivierbarer Gruppen an unterschiedlichen Positionen im Substrat konnte ein detailliertes Bild des aktiven Zentrums zweier Proteine aus Leberzellen abgeleitet werden.<sup>[91]</sup>



**Abbildung 19.** Strukturen Taurocholsäure **97**, sowie deren Diazirin-Analoga **95** und **96**. Als Repräsentanten Diazirin-funktionalisierter Steroide.

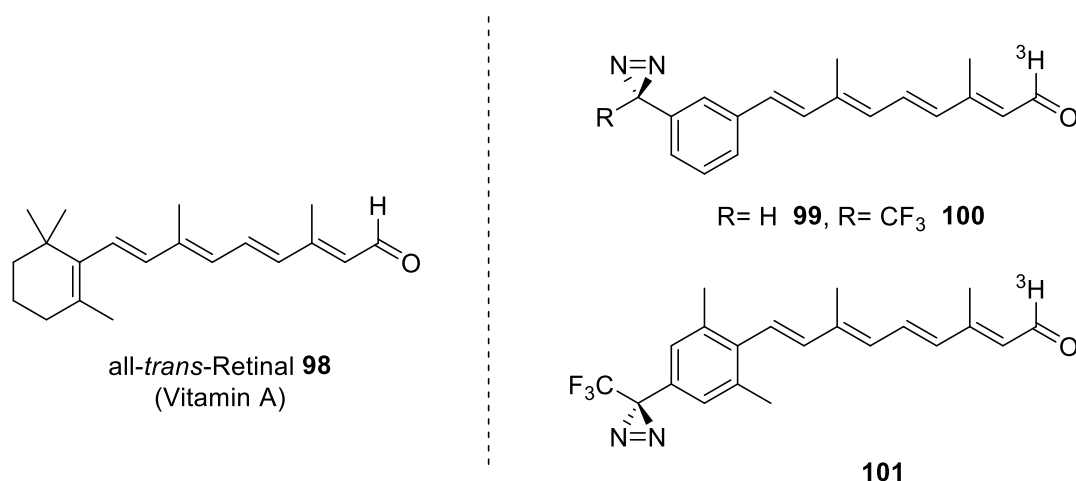
[89] M. Simons, E.-M. Krämer, C. Thiele, W. Stoffel, J. Trotter, *J. Cell. Biol.* **2000**, 151, 143-153.

[90] a) W. Kramer, G. Kurz, *J. Lipid Res.* **1983**, 24, 910-923. b) W. Kramer, H. P. Buscher, W. Gerok, G. Kurz, *Eur. J. Biochem.* **1979**, 102, 1-9.

[91] W. Kramer, S. Schneider, *J. Lipid Res.* **1989**, 30, 8, 1281-1288.

### Höhere terpenoide 3-Aryldiazirine

Beispiele höherer Diazirin-funktionalisierter Terpenoide gibt es nur wenige. Die Publikationen beschränken sich zudem auf 3-Aryldiazirine. Zum einen wurden von H. G. Khorana et al.<sup>[92,93]</sup> ein 3-Aryl-3*H*-Diazirin-Derivat sowie zwei (Brunner-) Diazirin-Derivate des Retinals **98** (Vitamin A) synthetisiert (Abbildung 20). Durch die Ergebnisse der nachfolgenden PAL-Experimente konnten sie das proton-translokale Protein Bakteriorhodopsin (aus *Halobacterium halobium*) markieren, wodurch die Rezeptoraminosäuren der Bindetasche identifiziert werden konnte. Nach ersten Experimenten mit dem 3-Aryl-3*H*-Diazirinretinal **99**, musste dieses aufgrund seiner Labilität nochmals modifiziert werden. Durch das Brunner-Analogon **100** wurde eine ausreichende Stabilität erzielt, um umfassende Studien zur Markierung des Proteins durchzuführen. Eine weitere Modifikation führte zum Analogon **101**, welches auch die Regeneration des Proteins erlaubte.<sup>[94]</sup>



**Abbildung 20.** Die Strukturen von all-*trans*-Retinal **98** sowie der Diazirin-Analoga **99**, **100** und **101** von Khorana et al.

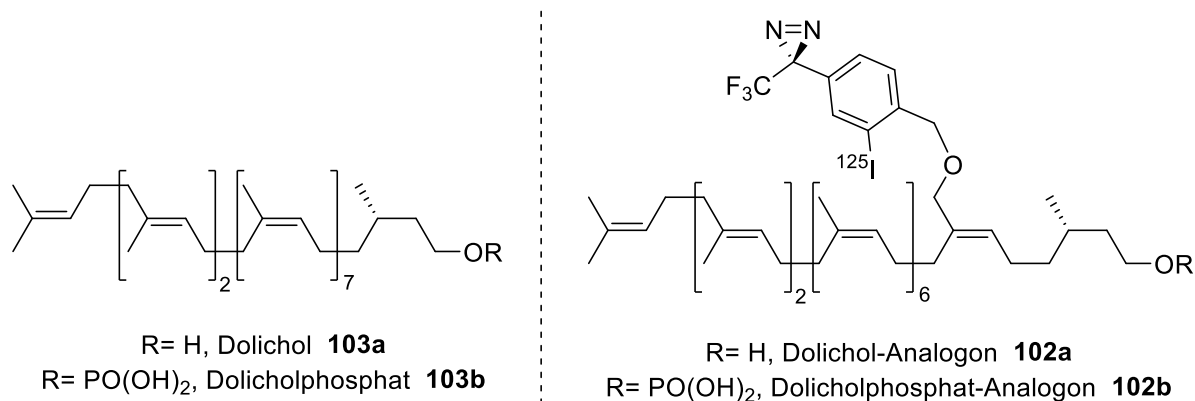
Des Weiteren wurden die Diazirin-Dolichol-Analoga **102a** und **102b** von A. Vasella et al. synthetisiert, dargestellt in Abbildung 21.<sup>[95]</sup> Die Dolichole zählen zu den Polyisoprenoidenalkoholen und sind sowohl in Eukaryonten, als auch in Prokaryonten an der Biosynthese von Glykoproteinen beteiligt. Markierungsexperimente mit einer Dolichol-Kinase (aus Hefe) zeigten, dass das Analogon **102b** nach einer Bestrahlung nahe des aktiven Zentrums der Kinase einen stabilen Enzym-Substrat-Komplex bildete.<sup>[95]</sup>

[92] K.-S. Huang, R. Radhakrishnan, H. Bayley, H. G. Khorana, *J. Biol. Chem.* **1982**, 257, 13616-13623.

[93] T. A. Nakayama, H. G. Khorana, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4953-4956.

[94] T. A. Nakayama, H. G. Khorana, *J. Biol. Chem.* **1991**, 266, 4269-4275.

[95] D. Grassi, V. Lippuner, M. Aepli, J. Brunner, A. Vasella, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 10992-10999.



**Abbildung 21.** Strukturen von Dolichol **103a** bzw. Dolicholphosphat **103b** sowie der Diazirin-Analoga **102a** und **102b**.

### Markierte Geranyl- und Farnesylpyrophosphate

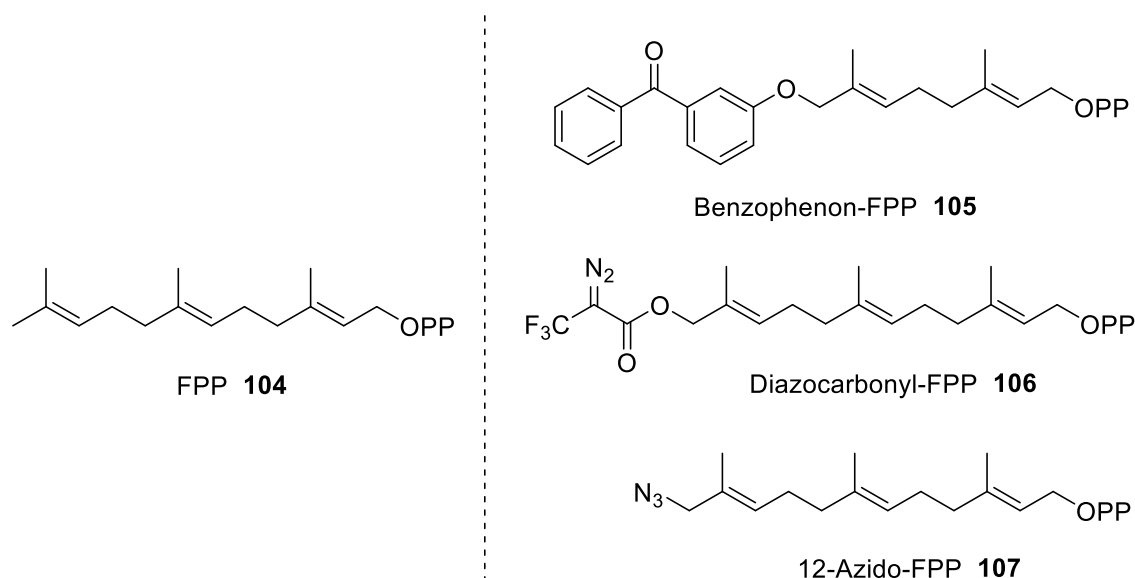
Wichtige Vertreter der Terpene sind Geranyl- (GPP) und Farnesylpyrophosphate (FPP), welche die Basis der Biosynthese von Steroiden und höheren Terpenoiden darstellen. GPP und FPP sind außerdem an vielen Stoffwechsel- und Regulierungsprozessen sowohl in menschlichen, tierischen und pflanzlichen Organismen als auch in diversen Bakterien und Pilzen direkt oder indirekt beteiligt. Daher ist die Synthese eines photoaktivierbaren FPPs, oder GPPs aufgrund der vielseitigen Anwendungsmöglichkeiten von großem wissenschaftlichem Interesse.

Zwar sind Photoaffinitätsmarkierungen des GPPs, sowie des FPPs in der Literatur beschrieben, jedoch werden diese überwiegend mit Benzophenonen funktionalisiert. Aufgrund des hohen sterischen Anspruchs haben Benzophenone jedoch auch einen erheblichen Einfluss auf die Bioaktivität. Hinzu kommt auch die vergleichsweise langsame Reaktionszeit des Diradikals, sodass durch Einsatz anderer Photophore vermutlich detailliertere Ergebnisse bez. des aktiven Zentrums erzielt werden könnten. Aber auch Arylazid- und Diazocarbonyl-GPP- und FPP-Analoga wurden synthetisiert, um nach der Bestrahlung das Zielenzym zu identifizieren (engl. target fishing). Bei dem überwiegenden Teil der Photo-FPPs wurde das Terpengerüst des FPPs vollständig erhalten, was die Beispiele in Abbildung 22 zeigen.<sup>[96,97,98]</sup>

[96] D. M. Marecak, Y. Horiuchi, H. Arai, M. Shimonaga, Y. Maki, T. Koyama, K. Ogura, G. D. Prestwich, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 1973-1978.

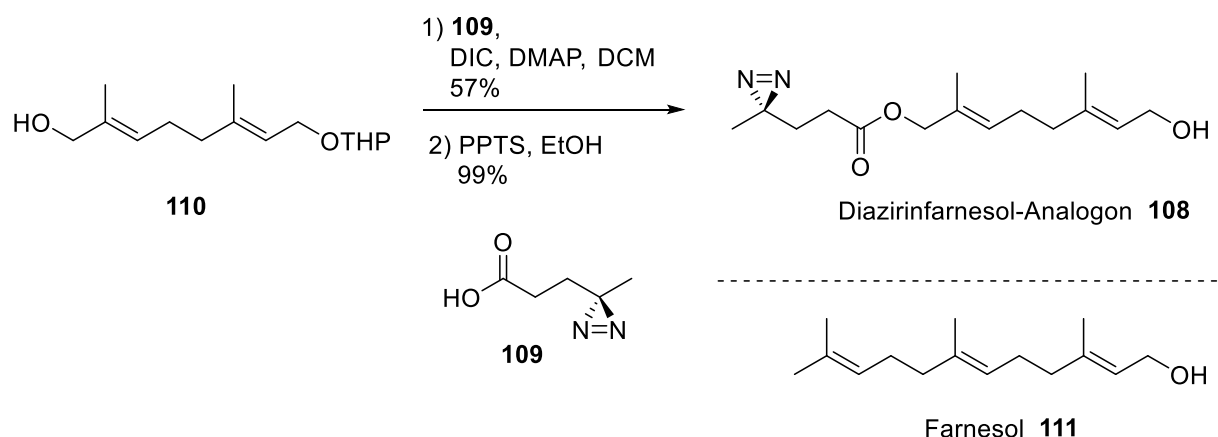
[97] Y. J. Bukhtiyarov, C. A. Omer, C. M. Allen, *J. Biol. Chem.* **1995**, 270, 19035-19040.

[98] Y. Kho, S. C. Kim, C. Jiang, D. Barma, S. W. Kwon, J. Cheng, J. Jaunbergs, C. Weinbaum, F. Tamanoi, J. Falck, Y. Zhao, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 12479-12484.



**Abbildung 22.** Struktur des FPP **104** (links). Beispiele für photoaktivierbare FPPs **105-107** (rechts). Ein Diazirin-FPP, dessen Terpengerüst vollständig erhalten ist, ist bisher nicht publiziert.

Obwohl zu den meistverwendeten Photophoren auch die Diazirin-Gruppe gehört, ist bisher kein Diazirin-funktionalisiertes FPP-Analogon beschrieben worden. Lediglich ein Diazirin-Farnesol-Analogon **108** ist von M. D. Distefano et al. über Veresterung einer 4-Diazirin-Pentansäure **109** mit einem Hydroxygeranyl-Baustein **110** synthetisiert worden (Schema 24).<sup>[99]</sup> Bei der Syntheseplanung wurde das Farnesol-Analogon **108** durch eine Fitting-Studie zur Verwendung als A-Faktor einer Isoprenylcysteinylcarboxylmethyltransferase (Icmt) optimiert, um Protein-Protein-Wechselwirkungen zu untersuchen. Dadurch ist das Terpengerüst des Farnesols **111** zwar erheblich aufgeweitet worden, jedoch zeigten vergleichende in vitro PAL-Experimente mit einem Benzophenon-Analogon eine höhere Aktivität und größere Markierungseffizienz des Diazirin-markierten A-Faktors.<sup>[99]</sup>



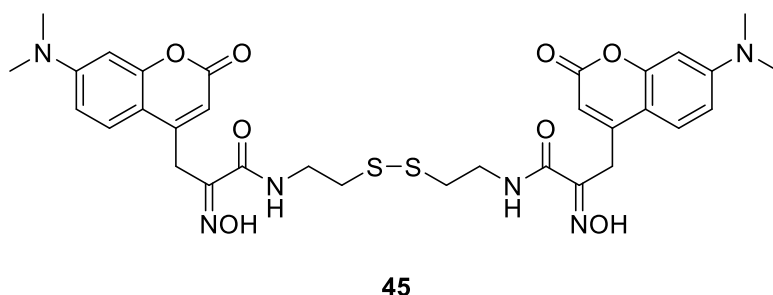
**Schema 24.** Synthese des bisher einzigen Diazirinfarnesol-Analogons **108** von M. D. Distefano et al.,<sup>[99]</sup> sowie Abbildung des Farnesols **111**. DIC - *N,N*-Diisopropylcarbodiimid.

[99] J. S. Vervacke, A. L. Funk, Y.-C. Wang, M. Strom, C. A. Hrycyna, M. D. Distefano, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 1971–1978.

## 2.3 Zielsetzung der Arbeit

### *Zur Synthese eines Cumarin Psammaplin A-Analogons*

Trotz vieler wissenschaftlicher Beiträge zum Wirkmechanismus des Psammaplin A (**4**) konnte dieser bislang nicht belegt werden. Daher beschäftigt sich diese Arbeit mit der Synthese eines fluoreszierenden Psammaplin A-Analogons (**45**, Abbildung 23), um durch anschließende fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen zur Aufklärung des Wirkmechanismus beizutragen. Die Synthese dieses Cumarin-Psammaplin A **45** sollte auf der Grundlage der von T. Lindel et al.<sup>[49]</sup> veröffentlichten HWE-Route erfolgen.



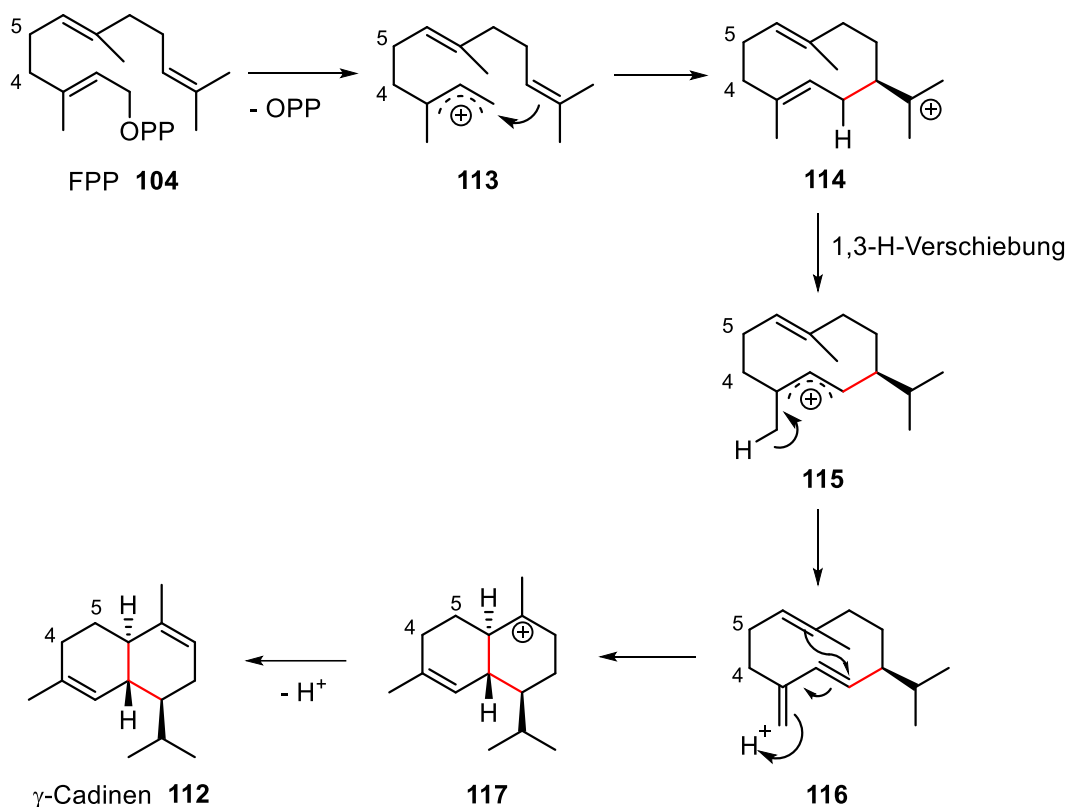
**Abbildung 23.** Struktur eines neuartigen Cumarin-Psammaplin A **45** zur Untersuchung des Psammaplin A-HDAC-Wirkmechanismus.

### *Zur Synthese eines Diazirin-funktionalisierten FPPs*

In Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. J. S. Dickschat entstand die Überlegung, ein Diazirin-markiertes, cyclisches Terpenoid enzymatisch zu generieren. Dazu sollte ein entsprechendes Diazirin-funktionalisiertes FPP synthetisiert werden, welches anschließend enzymatisch zu einem photoaktivierbaren Naturstoff umgesetzt werden sollte.

Zur Synthese eines neuartigen Diazirin-Farnesylpyrophosphats stand zunächst die Analyse der Biosynthese im Fokus der Syntheseplanung. In Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von J. S. Dickschat wurde für die Cyclisierung eines Diazirin-Farnesolpyrophosphats die Sesquiterpencyclase YP\_003124367, aus dem Bakterium *Chitinophaga pinensis* DSM 2588, ausgewählt. Durch diese Cyclase kann Farnesolpyrophosphat **104** (FPP) zum  $\gamma$ -Cadinen **112** verknüpft werden. Die Biosynthese des  $\gamma$ -Cadinens **112** durch die Terpencyclase YP\_003124367 wurde von der J. S. Dickschat et al. durch Expression des Enzyms in *E. coli* durchgeführt und ist in Schema 25 dargestellt.<sup>[100]</sup>

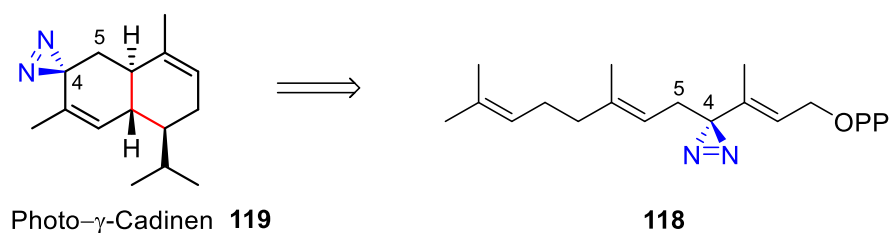
[100] J. S. Dickschat, P. Rabe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 1810-1812.



**Schema 25.** Biosynthese des  $\gamma$ -Cadinens **112** aus FPP **104** via Terpencyclase YP\_003124367.<sup>[100]</sup>

In der Bindetasche des Enzyms wird zunächst Pyrophosphat abgespalten, sodass ein Carbenium-Ion **113** gebildet wird, welches durch Umlagerung stabilisiert wird. Schließlich wird durch eine 1,3-H-Verschiebung und anschließender Umlagerung, sowie Abspaltung eines Protons das  $\gamma$ -Cadinen **112** gebildet.

Daraus wird ersichtlich, dass zur Funktionalisierung des FPPs vorzugsweise die Positionen 4 bzw. 5 in Betracht kommen. Diese Positionen sind nicht in den Cyclisierungsprozess des Enzyms eingebunden, sodass vermutlich ein 4- oder 5-Diazirin-Derivat ebenfalls cyclisiert werden könnte. Somit wurde der Fokus auf die Synthese eines 4-Diazirin-FPP **118** gelegt, welches Schema 26 zeigt. Dabei gab es drei Kernfragen: Gelänge die Synthese eines solchen 4-Diazirin-FPPs **118**? Würde dieses durch die Cyclase YP\_0031243667 akzeptiert werden? Und welche Eigenschaften hätte ein 4-Photo- $\gamma$ -Cadinen **119**?

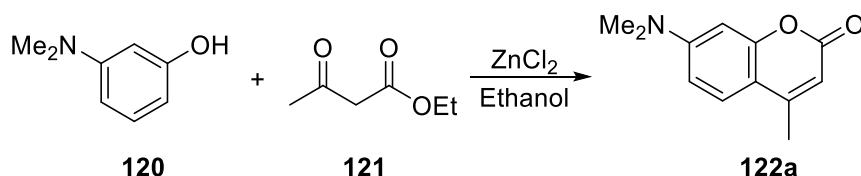


**Schema 26.** Ableitung des 4-Diazirin-FPPs **118**, welches möglicherweise enzymatisch durch die Terpencyclase YP\_003124367 zum 4-Photo- $\gamma$ -Cadinen **119** umgesetzt werden kann.

### 3 Diskussion und Ergebnisse

#### 3.1 Synthese eines fluoreszierenden Psammaplin A-Analogons

##### 3.1.1 Synthese des Cumarin-Bausteins via von Pechmann-Kondensation



**Schema 27.** Von Pechmann-Kondensation zum Cumarin **122**.

Aus 3-Dimethylaminophenol (**120**) und Ethylacetoacetat (**121**) konnte in einem Schritt das 7-Dimethylamino-4-methylcumarin (**122a**) mittels Pechmann-Kondensation hergestellt werden. Dazu wurden bereits in der Masterarbeit unter verschiedenen Reaktionsbedingungen unterschiedliche Brønsted- und Lewis-Säuren eingesetzt. Eine Zusammenfassung dieser Forschungsergebnisse zeigt Tabelle 2, wobei die maximale Ausbeute dieser Reaktion zwischen 45% und 60% lag.<sup>[101]</sup> Die mäßige Ausbeute kann durch den -I-Effekt der Dimethylaminogruppe erklärt werden. Durch elektronenziehende Gruppen und die daraus resultierende geringere Elektronendichte wird die von Pechmann-Kondensation erheblich erschwert.

**Tabelle 2.** Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Masterarbeit.<sup>[101]</sup> Reaktionsparameter der von Pechmann-Kondensation, bezogen auf 1.0 Äq. 3-Dimethylaminophenol. Sofern nicht anders angegeben wurden die Reaktionen unter Rückfluss durchgeführt.

	Reaktionsbedingungen			Ausbeute
	Ethylacetoacetat [Äq.]	Säure [Äq.]	Reaktionszeit [h]	
<b>1</b>	1.0	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> [0.4]	6	-
<b>2<sup>a</sup></b>	1.1	ZnCl <sub>2</sub> [1.2]	17.5	9%
<b>3</b>	1.0	Ti(O <sup>i</sup> Pr) <sub>4</sub> [1.0]	18	6%
<b>4</b>	1.2	MsOH [14.0]	4	-
<b>5</b>	1.1	ZnCl <sub>2</sub> [2.2]	6	23%
<b>6<sup>b</sup></b>	1.1	ZnCl <sub>2</sub> [2.2]	6	45-60%

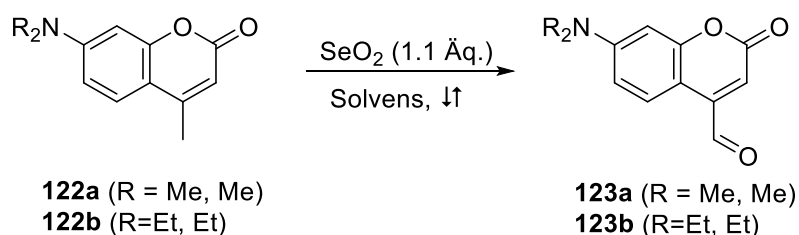
<sup>a</sup> Nach Reaktionsbedingungen von M. J. Lear et al.<sup>[102]</sup>; <sup>b</sup> Aufreinigung durch Umkristallisation.

[101] T. Bohlmann, *Masterarbeit*, Technische Universität Braunschweig, Braunschweig, **2013**.

[102] H. Y. Song, M. H. Ngai, Z. Y. Song, P. A. MacAry, J. Hobley, M. J. Lear, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 3400-3406.

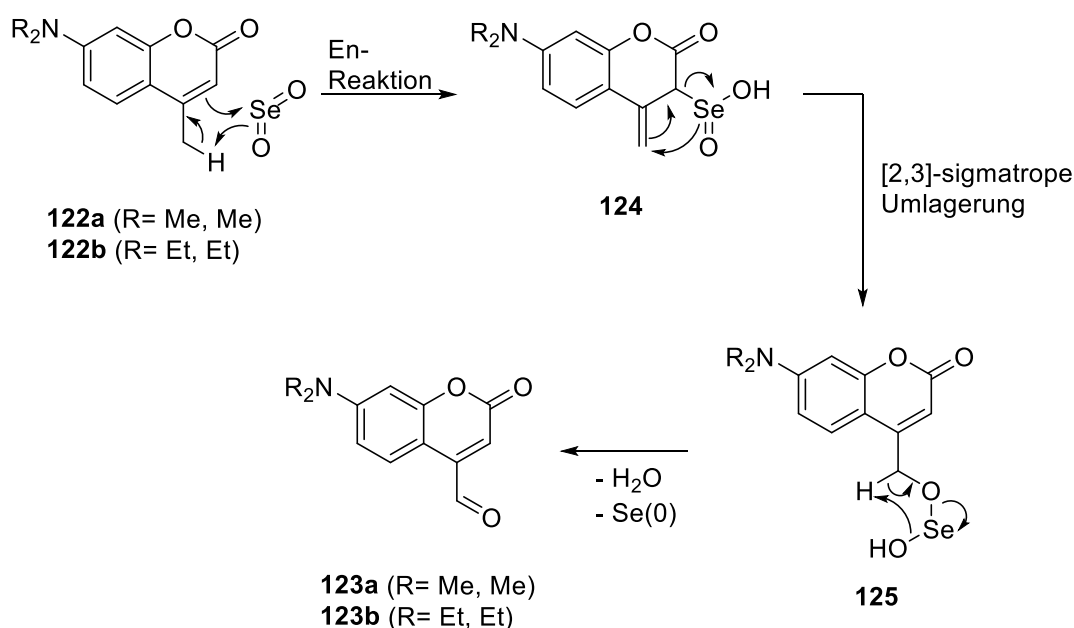


### 3.1.2 Riley-Oxidation des 4-Methylcumarins



**Schema 28.** Riley-Oxidation der 4-Methylcumarine **122a** und **122b** zu den 4-Formylcumarinen **123a** und **123b**.

Mittels Riley-Oxidation (deren Mechanismus in Schema 29 dargestellt ist) kann das 4-Methylcumarin **122** regioselektiv zum 4-Formylcumarin **123** oxidiert werden. Zunächst findet eine En-Reaktion statt, sodass die selenige Säure **124** gebildet wird. Anschließend wird durch eine [2,3]-sigmatrope Umlagerung der Selen(II)-ester **125** gebildet,<sup>[103]</sup> welcher auch von Allylsulfonaten und Allylsulfoxiden bekannt ist.<sup>[104,105,106]</sup> Im letzten Schritt wird der Carbaldehyd **123** aus dem Ester **125** nach Abspaltung von Wasser und Selen (0), sowie anschließender Umlagerung, gebildet.



**Schema 29.** Mechanismus der Riley-Oxidation.<sup>[103]</sup>

Die Ergebnisse dieser Oxidation zeigten, dass es erhebliche Abweichungen der Ausbeuten zur Literatur gibt.<sup>[101]</sup> So konnten die Literaturangaben bezüglich des 7-Diethylamino-4-

[103] K. B. Sharpless, R. F. Lauer, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 7154-7155.

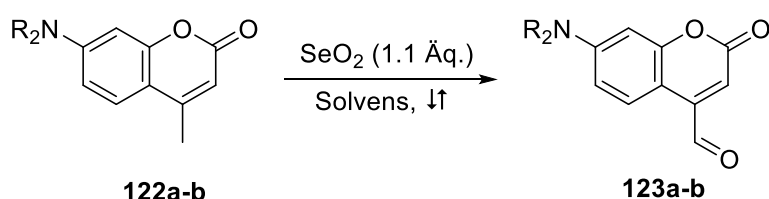
[104] Q. E. Thompson, *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 2703-2707.

[105] P. Bickart, F. W. Carson, J. Jacobus, E. G. Miller, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 4869-4876.

[106] D. A. Evans, G. C. Andrews, C. L. Sims, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 4956-4957.

formylcumarins (**123b**) von A. del Campo et al.<sup>[107]</sup>, sowie A. S. Singh et al.<sup>[108]</sup> nicht reproduziert werden. Auch die Ausbeuten des 7-Dimethylamino-4-formylcumarins (**123a**) unter den von J. Bendig et al.<sup>[109]</sup> angegebenen Bedingungen, blieb mit einer Ausbeute von 41% unerreicht.<sup>[101]</sup> Schließlich konnte durch Ersetzen von *p*-Xylol durch 1,4-Dioxan als Lösungsmittel, unter ansonsten gleichbleibenden Reaktionsbedingungen, die Ausbeute von 41% auf 72% bzw. 28% auf 57% für die Aldehyde **123a** bzw. **123b** erheblich verbessert werden. Ferner konnte die Reaktionszeit von 13 h auf 6 h reduziert werden.

**Tabelle 3.** Vergleich der Reaktionsparameter mit der Literatur und Vergleich des Einflusses des Lösungsmittels.



Reaktionsbedingungen				Ausbeute		
	Edukt	R	Solvens	Aldehyd	Reaktion	Literatur
1	122a	Me, Me	<i>p</i> -Xylol	123a	41% <sup>[101]</sup> ; b oder c	62% <sup>[109]</sup> , c
2	122a	Me, Me	1,4-Dioxan	123a	72% <sup>b</sup>	-
3	122b	Et, Et	<i>p</i> -Xylol	123b	13-28% <sup>[101]</sup> ; a, b	28-80% <sup>[107,108]</sup> ; b
4	122b	Et, Et	1,4-Dioxan	123b	57% <sup>b</sup>	-

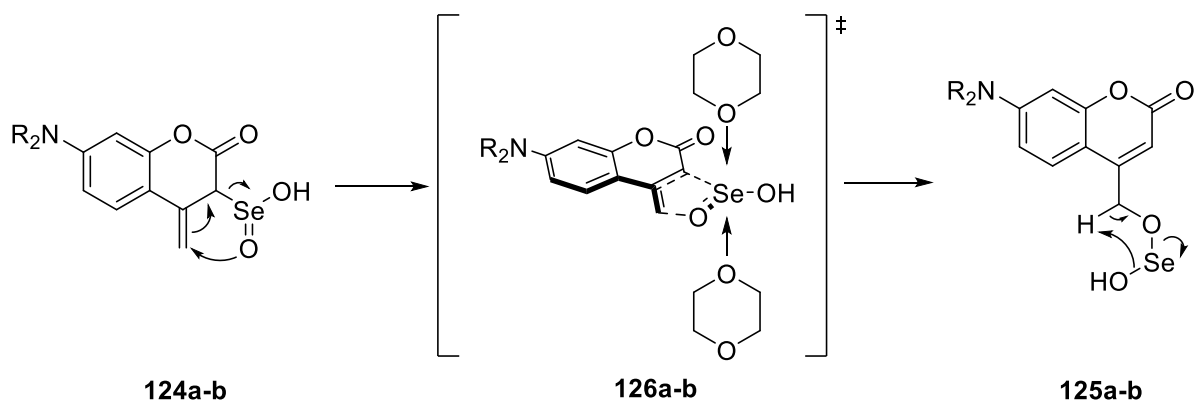
<sup>a</sup> in Abhängigkeit von der Reaktionszeit; nach 13 h konnten 28% des Produkts isoliert werden. <sup>b</sup> nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel. <sup>c</sup> nach Umkristallisation aus Isopropanol.

Die in Tabelle 3 zusammengefassten Ergebnisse führen zu dem Schluss, dass die Wahl des Lösungsmittels einen nicht zu vernachlässigenden Einfluss auf den Reaktionsmechanismus hat. Worauf dieser Effekt zurückzuführen ist, kann nicht sicher belegt werden, da bis zum jetzigen Zeitpunkt keine entsprechenden oder vergleichenden Beispiele in der Literatur bekannt sind. Denkbar ist eine Stabilisierung des Übergangszustandes der [2,3]-sigmatropen Umlagerung durch Wechselwirkungen eines oder mehrerer Äquivalente 1,4-Dioxan mit dem Selen, welche in Schema 30 dargestellt ist. Ähnliche Lösemitteleffekte, bei denen die Stabilisierung von Organometallverbindungen einen positiven Einfluss auf den Reaktionsverlauf hat, treten beispielsweise bei der Grignard-Reaktion auf.

[107] V. S. Miguel, C. G. Bochet, A. del Campo, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 5380–5388.

[108] J. Narasimha Moorthy, P. Venkatakrishnan, A. S. Singh, *CrystEngComm* **2003**, 5, 507–513.

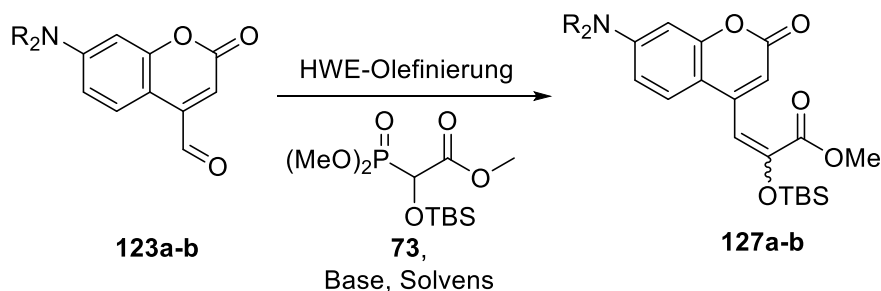
[109] V. Hagen, S. Frings, B. Wiesner, S. Helm, U. B. Kaupp, J. Bendig, *ChemBioChem* **2003**, 4, 434–442.



**Schema 30.** Mögliche Stabilisierung durch 1,4-Dioxan des Übergangszustandes der Riley-Oxidation.

Durch eine weiterführende Studie mit verschiedenen gut oder schwach koordinierenden, sowie nicht koordinierenden Lösungsmitteln könnte diese These überprüft und ggf. auch eine weitere Steigerung der Ausbeute erzielt werden. Da  $^{77}\text{Se}$ -Kerne einen Spin von  $\frac{1}{2}$  aufweisen, sind sie NMR aktiv und ihre Empfindlichkeit ist sogar dreimal höher als die von  $^{13}\text{C}$ -Kernen.<sup>[110]</sup> Möglicherweise wären auch vergleichende  $^{77}\text{Se}$ -NMR-Experimente mit unterschiedlichen Äquivalenten Lösungsmittel eine gute Ergänzung, um dieses Postulat zu überprüfen.

### 3.1.3 Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung



**Schema 31.** Knüpfung einer C-C-Doppelbindung via HWE-Olefinierung.

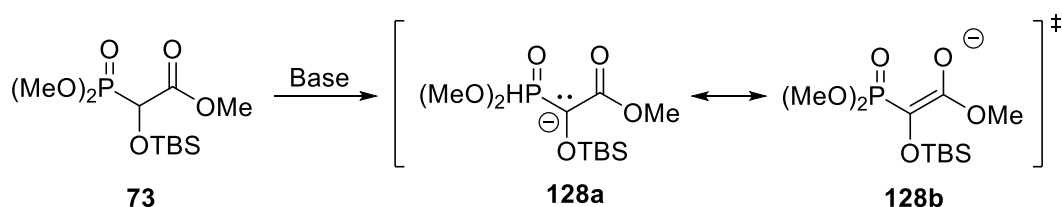
Im nächsten Schritt erfolgte eine Horner-Wadsworth-Emmons (HWE)-Olefinierung. Sie ist eine Modifikation der Wittig-Reaktion und ermöglicht *E*-selektive C-C-Verknüpfungen.<sup>[111]</sup> Wobei die Selektivität eine untergeordnete Rolle spielt, vielmehr ermöglicht diese Synthese die Einführung des TBS-geschützten Alkohols, sowie des Esters, in einem Schritt. Das erforderliche Phosphonat wurde auf der Grundlage der Forschungsergebnisse von E. Nakamura et al., sowie H. Horne et al. über drei Stufen ausgehend von L-Dimethyltartrat

[110] H. Duddeck, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **1995**, 27, 1-323.

[111] L. Kürti, B. Czako, *Strategic applications of named reactions in organic synthesis*, 1. Aufl., Elsevier Academic Press, Burlington, **2005**, 212.

synthetisiert.<sup>[112,113]</sup> Weiterhin bietet diese Synthesestrategie eine hohe Flexibilität innerhalb dieser Route. So könnten durch verschiedenste Aldehyde mittels der HWE-Route eine Vielzahl neuer Psammalin A-Derivate synthetisiert werden.

Jedoch zeigten sich schon in der Masterarbeit Schwierigkeiten bei diesem Syntheseschritt. Zwar konnten für eine HWE-Reaktion gute Ausbeuten mit Bereich von 47 bis 70% erreicht werden,<sup>[101]</sup> eine zuverlässige Reproduzierbarkeit der Synthese gelang jedoch nicht. Dies trifft sowohl für das Diethyl- als auch das Dimethyl-Derivat zu (**123a** und **123b**). Auch für das Dimethylformylcumarin **123a** konnten zwar gute Ausbeuten erzielt werden, jedoch konnte bei 90% der durchgeführten HWE-Reaktionen das gewünschte Produkt nicht isoliert werden. Die Aktivierung des Ylids **128a-b** könnte eine Fehlerquelle dieser Reaktion sein. Jedoch wurde beispielsweise nach Zugabe des Hydrids eine Wasserstoffbildung beobachtet, sodass davon ausgegangen werden kann, dass die Bildung des Ylids erfolgte (Tabelle 4).



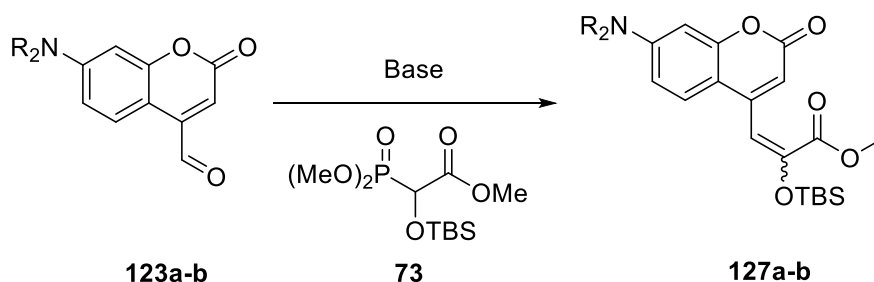
**Schema 32.** Bildung eines Phosphor-Ylids **128a-b** durch Deprotonierung des Phosphonats **73**.<sup>[111]</sup>

Auch ausführliche Studien zu dieser Reaktion führten zu keinem eindeutigen Ergebnis. Alle Reagenzien wurden zuvor durch <sup>1</sup>H-NMR- und <sup>13</sup>C-NMR-Messungen analysiert. Hier konnten weder eine Zersetzung noch Wassereinschlüsse festgestellt werden. Die Lösungsmittel wurden getrocknet bzw. unter Argon einer SPS-Anlage entnommen. Auch das Vortrocknen der Reagenzien in den entsprechenden Lösungsmitteln über Molekularsieb (24 h) führte nicht zu einer reproduzierbaren Reaktionsführung, weder unter Stickstoff noch Argon. Auch eine Reaktionsführung ohne Schutzgas war Teil der Studie, brachte jedoch auch keinen entscheidenden Erfolg. Eine reduzierte Zusammenfassung, aufgrund der Übersichtlichkeit, dieser Problematik zeigt Tabelle 4.

[112] E. Nakamura, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 663-666.

[113] D. Horne, J. Gaudino, W. J. Thompson, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3529-3532.

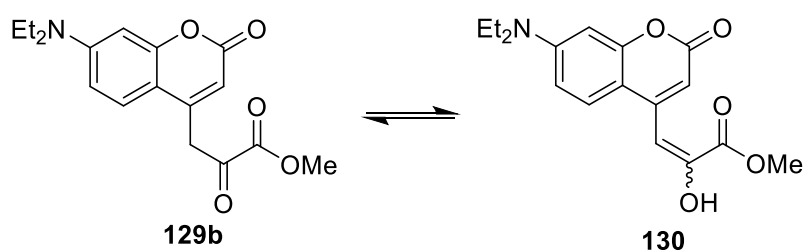
**Tabelle 4.** Die HWE-Olefinierung des Aldehyds **123a-b** mit dem Phosphonat **73** ist unter verschiedenen Bedingungen nicht zuverlässig reproduzierbar.



	Aldehyd (R=)		Base	Produkt	Ausbeute <sup>d</sup>
<b>1</b> <sup>a</sup>	Et, Et	<b>123b</b>	LDA	Keto-Enol-Tautomere <sup>b</sup>	0-47%
<b>2</b> <sup>a</sup>	Et, Et	<b>123b</b>	DBU	Edukt zurück	-
<b>3</b> <sup>a</sup>	Et, Et	<b>123b</b>	NaH	Keto-Enol-Tautomere <sup>c</sup>	0-70%
<b>4</b>	Me, Me	<b>123a</b>	LDA	Silylether	0-82%
<b>5</b>	Me, Me	<b>123a</b>	NaH	-	0%

<sup>a</sup> Ergebnisse der Masterarbeit. <sup>b</sup> TBS-geschützter Alkohol vor säulenchromatographischer Aufarbeitung im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum identifiziert (E/Z 1:1). Abbildung der Strukturen der Keto- bzw. der Enol-Form siehe Abbildung 24. <sup>c</sup> bei Ausbeuten von 0% wurde das 4-Methylcumarin **122b** mit 80proz. Ausbeute erhalten. <sup>d</sup> nicht zuverlässig reproduzierbar.

Wenn die Reaktion erfolgreich durchgeführt worden ist, wurde nach der säulenchromatographischen Aufarbeitung des Diethylcumarins **127b** stets das Keto-Enol-Tautomeren-Gemisch **129b/130** erhalten (Abbildung 24). Dies ist für die weiterführende Reaktion nicht von Nachteil, da ohnehin die TBS-Schutzgruppe im nächsten Schritt abgespalten werden müsste. Im Falle des Dimethyl-Derivats **127a** wurde im nächsten Schritt in situ der Alkohol mittels 3·HF NEt<sub>3</sub> desilyliert und dann die Oximfunktion eingeführt.

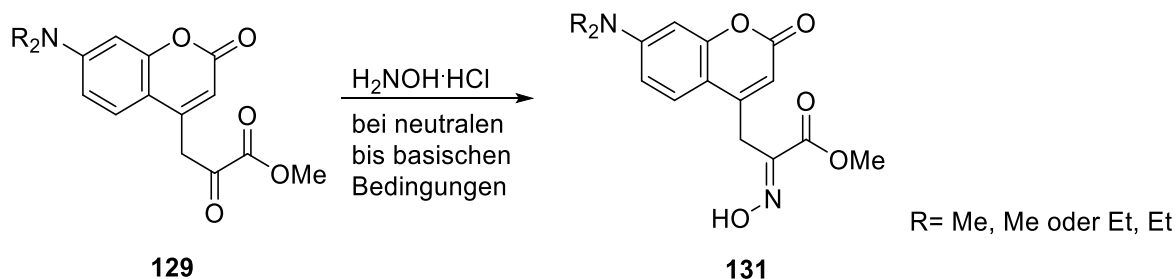


**Abbildung 24.** Isolierte Keto-Enol-Tautomere **129a-b** nach Aufarbeitung des Reaktionsgemischs.

Zwar können mit den hergestellten Mengen weiterführende Experimente gemacht werden, jedoch muss für eine erfolgreiche Synthese des Cumarin-Psammaplin A-Derivats **127a-b** das

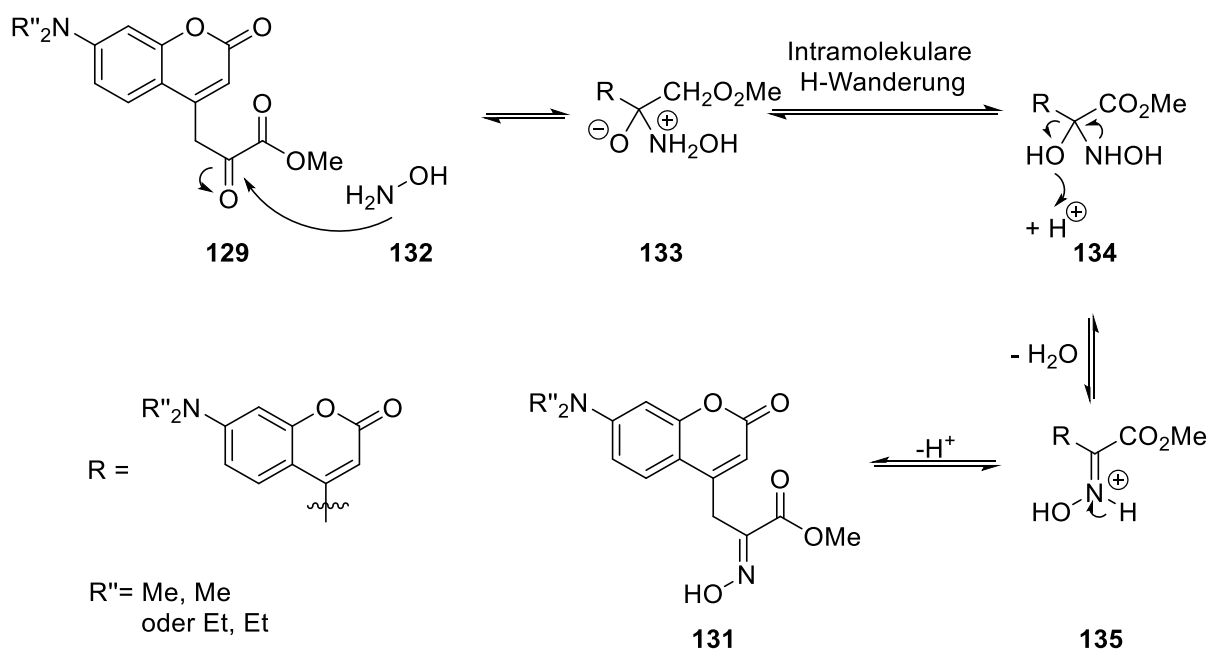
Reproduktionsproblem gelöst werden. Andernfalls muss eine Alternativroute gefunden werden.

### 3.1.4 Einführung der Oxim-Funktion



**Schema 33.** Einführung der Oxim-Funktion in  $\alpha$ -Position der Carboxyl-Gruppe. Für das Dimethylamino-Cumarin **129** (R=Me,Me) erfolgte in situ zuvor die Desilylierung des Silylethers **127a** mittels 3·HF NEt<sub>3</sub>.

Eine Carbonyl-Gruppe in  $\alpha$ -Position einer Carboxyl-Funktion kann schon bei Raumtemperatur mit Hydroxylamin (**132**) zu einem Oxim umgesetzt werden. Im ersten Schritt der Reaktion greift der Stickstoff des Hydroxylamins (**132**) nukleophil in  $\alpha$ -Position am Carbonyl-C-Atom an. Dieses Intermediat **133** ist nach intramolekularer Wasserstoffumlagerung und anschließender Abspaltung von Wasser mit dem Kation **135** im Gleichgewicht. Im letzten Schritt wird nach Protonenabspaltung das Oxim **131** erhalten. Der Mechanismus der Reaktion ist in Schema 34 dargestellt.



**Schema 34.** Mechanismus der Oxim-Bildung.<sup>[114]</sup>

[114] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, 7. Aufl. Oxford University Press, New York, **2007**, 348-349.

Die Synthese der Oxime **131a** und **131b** verlief unproblematisch in der Ausbeute von 94% bzw. 80%. Auch die Synthese eines THP-geschützten Oxims gelang, wenn auch mit erheblich schlechterer Ausbeute, die vermutlich aus der sterisch anspruchsvolleren THP-Gruppe resultiert.

Im Hinblick auf die geplante Syntheseroute ist die Synthese geschützter Oxime ein wichtiger Aspekt der Kupplungsreaktion. Hier könnten möglicherweise Komplikationen durch Nebenreaktionen, die mit einer Verminderung der Ausbeute einhergingen, mittels einer Schutzgruppe vermieden werden.

In der Literatur sind verschiedene Schutzgruppen für Oximfunktionen etabliert. Dazu gehört unter anderem die Tritylgruppe (Tr). Sie wurde auch in Synthesesequenzen des Indol-Psammaplin A-Analogons von H.-G. Stunnenberg et al. verwendet.<sup>[115]</sup> Jedoch war es nicht möglich unter diesen Bedingungen die Tritylgruppe in das Cumarinanalogue einzuführen. Auch unter anderen Bedingungen gelang dies nicht.<sup>[116]</sup> Desweiteren wird von erfolgreichen Schützungen mittels Benzylhalogeniden berichtet,<sup>[115]</sup> doch auch hier konnte kein Produkt erfolgreich isoliert werden. Auch die direkte Einführung eines O-Benzylloxims gelang nicht. Da schon bei der Synthese des THP-Derivats erhebliche Einbußen der Ausbeute beobachtet wurden, scheint einerseits die oben aufgestellte These der Abhängigkeit der Ausbeute vom sterischen Anspruch des Oxims bestätigt zu werden. Andererseits führte die Silylierung via TBSOTf zu sehr guten Ergebnissen in der Ausbeute von 98%. Eine analoge Vorgehensweise mit TIPSOTf führte nicht zur Schützung der Oxim-Funktion, sie scheint sterisch zu anspruchsvoll zu sein. Alle Ergebnisse zur Synthese freier und geschützter Oxime sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

---

[115] R. Pereira, R. Benedetti, S. Perez-Rodriguez, A. Nebbioso, J. Garcia-Rodriguez, V. Carafa, M. Stuhldreier, M. Conte, F. Rodriguez-Barrios, H.-G. Stunnenberg, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 9467-9481.

[116] H. Yamamoto, Y. Eikyu, S. Okuda, K. Kawabata, H. Takasugi, H. Tanaka, S. Matsumoto, Y. Matsumoto, S. Tawara, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 1535-1545.

**Tabelle 5.** Ergebnisse zur Synthese freier und geschützter  $\alpha$ -Hydroxyiminoester über ein bis zwei Syntheseschritte.

	Edukt		Reagenz	Produkt		Ausbeute
	R'	R''		R'	R''	
1	Et, Et	-	H <sub>2</sub> NOH·HCl	Et, Et	H	94% (E) <sup>a</sup>
2	Et, Et	-	H <sub>2</sub> NOTHP	Et, Et	THP	13% (E) <sup>a</sup>
3	Me, Me	-	H <sub>2</sub> NOH·HCl	Me, Me	H	80% (E)
4	Me, Me	-	H <sub>2</sub> NOTHP	Me, Me	THP	-
5	Me, Me	-	H <sub>2</sub> NOBn·HCl	Me, Me	Bn	-
6	Me, Me	H	TrCl	Me, Me	Tr	-
7	Me, Me	H	TIPSOTf	Me, Me	TIPS	-
8	Me, Me	H	BnBr	Me, Me	Bn	-
9	Me, Me	H	TBSOTf	Me, Me	TBS	98%

<sup>a</sup> Ergebnisse der Masterarbeit.

### 3.1.5 Verseifungsexperimente

Nach der erfolgreichen Oxim-Funktionalisierung wird im nächsten Schritt der Ester verseift. Erste Experimente zeigten, dass nach den bekannten Methoden zur Verseifung von  $\alpha$ -Hydroxyiminoestern das gewünschte Produkt **136a** nicht erhalten werden konnte. Auch hier erfolgte eine Studie mit verschiedenen Reagenzien und Lösungsmitteln bei unterschiedlichen Bedingungen. Die Ergebnisse dieser Studie sind in Tabelle 6 dargestellt.

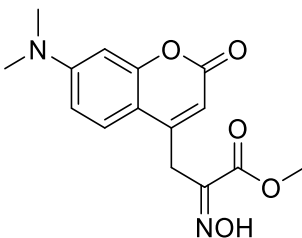
Zunächst wurde analog zu F. Hentschel nach der Vorschrift von A. R. de Lera et al. gearbeitet.<sup>[43,49]</sup> Eine Verseifung mit Lithiumhydroxid gelang nicht. Bei Raumtemperatur konnte bei längeren Reaktionszeiten und auch einer Erhöhung der Basen-Äquivalente keine Reaktion beobachtet werden. Eine Erhöhung der Reaktionstemperatur führte lediglich zur Zersetzung des Edukts. K. C. Nicolaou et al. berichteten über eine erfolgreiche milde Verseifung komplexer Ausgangsverbindungen mittels Trimethylzinnhydroxid bei 80 °C.<sup>[117]</sup> Das gewünschte Produkt

[117] K.C. Nicolaou, A. A. Estrada, M. Zak, S. H. Lee, B. S. Safina, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*,



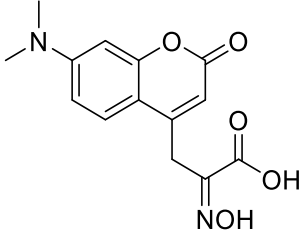
**136a** wurde in den durchgeführten Experimenten jedoch nicht isoliert. Nach Aufarbeitung der Reaktion wurden lediglich 60% des Edukts zurückerhalten, ohne dass andere Produkte identifiziert werden konnten. E. Fujita et al. berichteten, dass Aluminiumhalogenide in Ethanthiol gut geeignet für Verseifungen von verschiedenen Arylestern sind.<sup>[118]</sup> Hierbei reagiert das Edukt zwar vollständig, jedoch entstand ein instabiles Produkt, welches während der Aufarbeitung aufgrund der schnellen Zersetzung nicht identifiziert werden konnte. Die Verseifung mit Natriumhydroxid führte ebenfalls nicht zur freien Säure. Stattdessen wurde 3-Dimethylaminophenol in der Ausbeute von 85% erhalten. Schließlich wurde eine Verseifung mit Kaliumcarbonat bei Raumtemperatur durchgeführt. Zwar ist die Reaktion sehr langsam, jedoch wird bei Raumtemperatur und optimierter Aufarbeitung ausschließlich das gewünschte Produkt mit einer sehr guten Ausbeute von 98% erhalten. Die freie Säure **136a** muss jedoch innerhalb der nächsten Stunden umgesetzt werden, da nach der Isolierung der Zersetzungsprozess einsetzt und das Produkt über Nacht unbrauchbar macht.

**Tabelle 6.** Studie zur Verseifung des Esters **131a**.



**131a**

$\xrightarrow[\text{Einträge 1-7}]{\text{versch. Bed.}}$



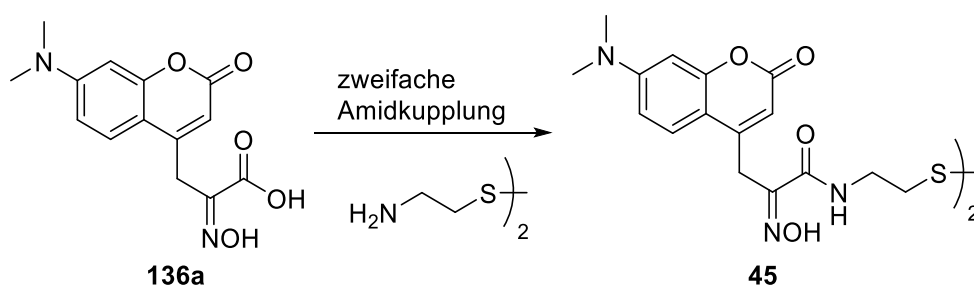
**136a**

	Base	Lsgm.	Temp.	Ausbeute
1	LiOH	H <sub>2</sub> O/THF	0 °C bis Raumtemp.	Keine Reaktion
2	LiOH	H <sub>2</sub> O/THF	Reflux	Zersetzung
3	Me <sub>3</sub> SnOH	1,2-DCE	80 °C	60% Edukt
4	AlCl <sub>3</sub>	EtSH	Raumtemp.	Zersetzung
5	NaOH	H <sub>2</sub> O	Raumtemp.	Keine Reaktion
6	NaOH	H <sub>2</sub> O	Reflux	85% <sup>a</sup>
7	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	H <sub>2</sub> O/MeOH	Raumtemp.	98% <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Statt des erwarteten Produkts wurde 3-Dimethylaminophenol **120** erhalten. <sup>b</sup> nach optimierter Aufarbeitung mit 10proz. Zitronensäure.

Eine Verseifung der geschützten Oxime **131c** und **131i** unter den Bedingungen von Experiment 7 schlug fehl. Im Falle des TBS-geschützten Oxims **131i** wurde zwar die freie Säure erhalten, jedoch wurde auch die Schutzgruppe abgespalten.. Daher müssen für die Verseifungen der geschützten Oxime die Reaktionsbedingungen erneut angepasst werden, oder eine weitere Studie zur Einführung anderer Schutzgruppen durchgeführt werden.

### 3.1.6 Kupplungsexperimente



**Schema 35.** Schlüsselschritt der Synthese ist die zweifache Amidkupplung mit Cystamin.

Die Amidkupplung der freien Oximsäure **136a** mit Cystamin ist der Schlüsselschritt der geplanten Syntheseroute. Durch die zweimalige Kupplung in einem Syntheseschritt, ist eine eingehende Analyse der Kupplungsreagenzien unumgänglich, um die bestmögliche Ausbeute zu erzielen. Als Grundlage dieser Analyse wurden zunächst alle bisher veröffentlichten Psammaplin A-Synthesen, sowie Derivatsynthesen, tabellarisch zusammengefasst und verglichen. Dabei wurde zunächst der Fokus auf erfolgreiche Kupplungen ohne Schutzgruppen an der OH-Funktion des Oxims gelegt. Zurzeit gibt es acht Veröffentlichungen, die diese Kriterien erfüllen. Eine Übersicht dieser Forschungsergebnisse zeigt Tabelle 7. Dabei handelt es sich sowohl um Psammaplin A-Synthesen, als auch Synthesen verschiedener Derivate des Naturstoffs. Überwiegend wurden NHS und DCC zur Aktivierung der Säure verwendet. Die besten Ausbeuten erreichten H.-G. Park et al. mit 65-88%.<sup>[45]</sup>

**Tabelle 7.** Literaturrecherche zur Synthese von Psammaplin A (PsA) und dessen Derivaten ausgehend von freien Oximsäuren.

	Reagenzien	Kupplungsprodukt	Ausbeute	Literatur
1	EDCI, HOBt, THF, Cystamin, Raumtemp., 24 h	PsA Phenyl-Derivate	37% 32-56%	D. Liu et al. <sup>[46]</sup>
2	DCC, NHPI, 1,4-Dioxan, Cystamin, TEA, MeOH	PsA Phenyl-, Naphthyl- und Anthracenyl- Derivate	85% 65-88%	H.-G. Park et al. <sup>[45]</sup>
3	NHS, DCC, DMF, TEA	PsA Photo-PsA	36% 25%	T. Lindel et al. <sup>[49,119]</sup>
4	NHS, DCC, 1,4-Dioxan, TEA, MeOH, Raumtemp., 12 h	PsA Phenyl-Derivate	60% 15-57%	A. R. de Lera et al. <sup>[43]</sup>
5	DCC, NHPI, 1,4-Dioxan, TEA	PsA	67%	K. Yamada et al. <sup>[120]</sup>
6	NHS, DCC, DMF, Cystamin, TEA  1) HOBt, THF, Raumtemp, 40 min	PsA	67%	J. R. Sufrin et al. <sup>[48]</sup>
7	2) Cystamin, TEA, DMAP, MeOH  3) DCC, THF über Nacht	PsA	69%	L. Zhao et al. <sup>[121]</sup>

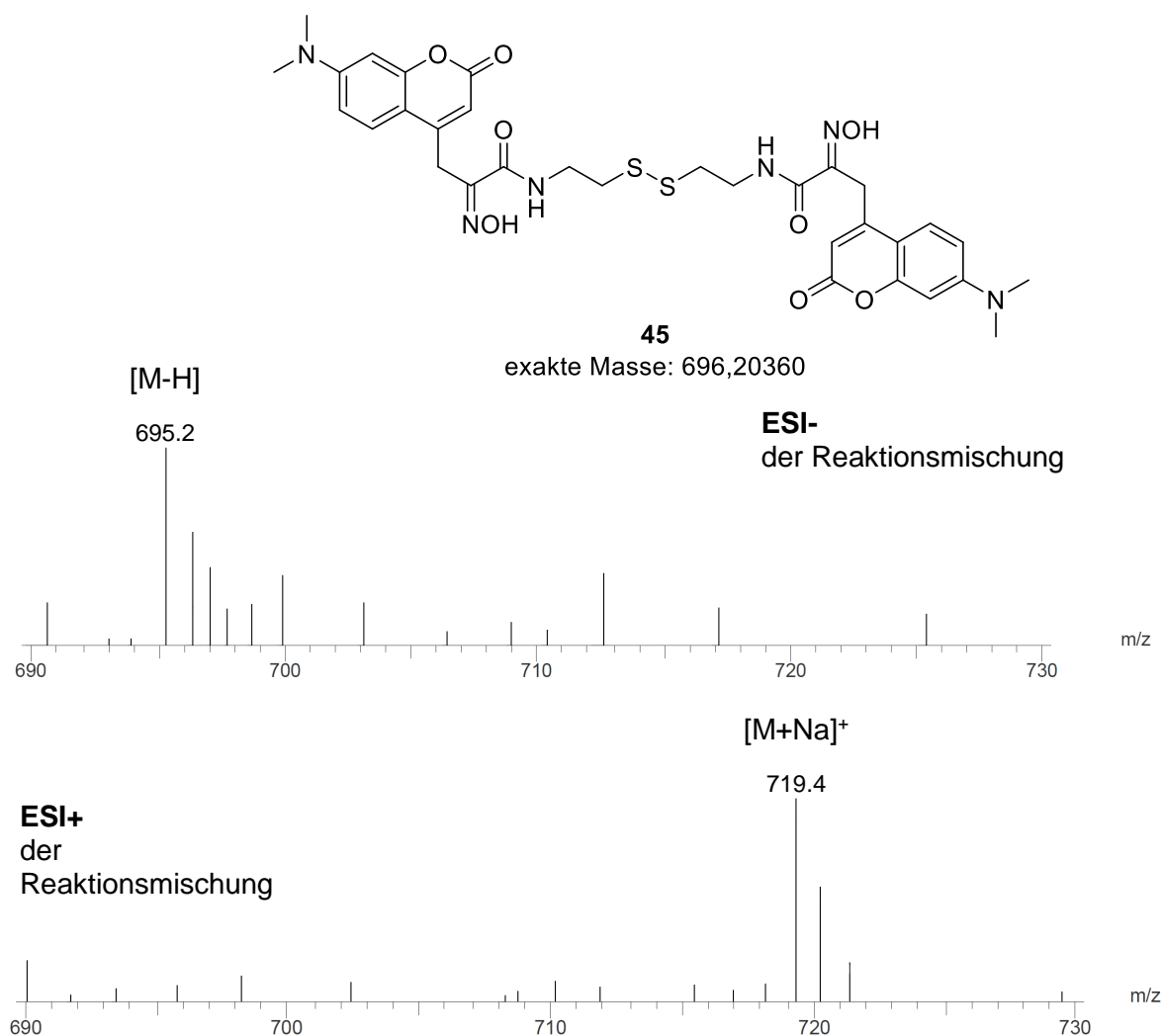
Daher wurde für die erste Testreaktion nach den Bedingungen von H. G. Park et al. gearbeitet. Zwar konnte das Produkt nicht isoliert werden, da nach dem Protokoll von H. G. Park nach der Aufarbeitung lediglich Fragmente der Reaktionspartner isoliert worden sind. Zur erfolgreichen Isolierung muss die Aufarbeitung des Cumarin-Derivats entsprechend angepasst werden. Die

[119] F. Hentschel, B. Raimer, G. Kelter, H.-H. Fiebig, F. Sasse, T. Lindel, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2014, 2120-2127.

[120] O. Hoshino, M. Murakata, K. Yamada, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, 2, 1561-1562.

[121] Q. Yang, D. Liu, D. Sun, S. Yang, G. Hu, Z. Wu, L. Zhao, *Molecules* **2010**, 15, 12, 8784-8795.

Analyse der Reaktionsmischung mittels TLC-MS zeigte Spuren des Produkts **45**. Über den Umsatz der Reaktion kann jedoch nur spekuliert werden, da schon sehr geringe Substanzmengen deutlich unter dem UV-Licht sichtbar sind. Und andererseits die Detektion des Produkts stark von dessen Ionisierbarkeit, sowie dessen Masse, abhängt. Jedoch zeigte die Messung im negativen ESI-Modus eine Masse  $m/z = 695.2$ , was dem Ion  $[M-H]^-$  entspräche. Im parallel dazu gemessenen positiven ESI-Modus wurde eine Masse  $m/z = 719.4$ , welche dem Ion  $[M+Na]^+$  zugeordnet werden kann.

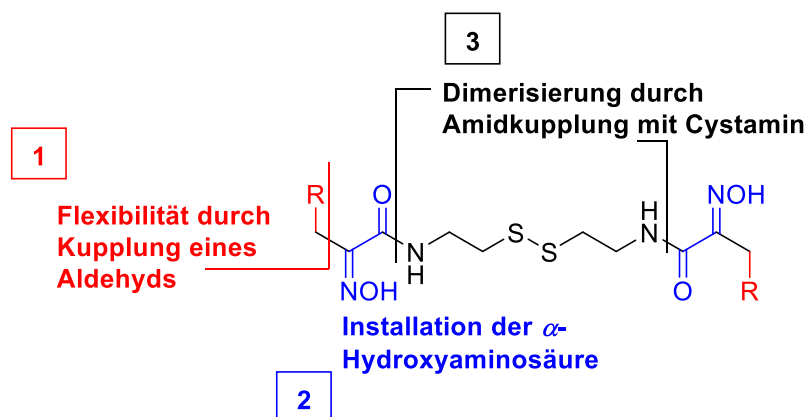


**Abbildung 25.** Ausschnitte der TLC-MS-Messung im negativen (oben) und positiven (unten) Modus. Zuordnung des Produkts **45** zu den Massen  $m/z = 695.2$   $[M-H]^-$ , sowie  $m/z = 719.4$   $[M+Na]^+$ .

Die Tatsache, dass sowohl im negativen, als auch positiven Modus die Messwerte auf die gleiche Substanz der Masse 696 zurückgeführt werden können zeigt, dass der geplante Syntheseweg prinzipiell zum Zielprodukt **45** führt.

### 3.1.7 Ein neuer Weg zur Synthese eines Cumarin-Psammaplin A

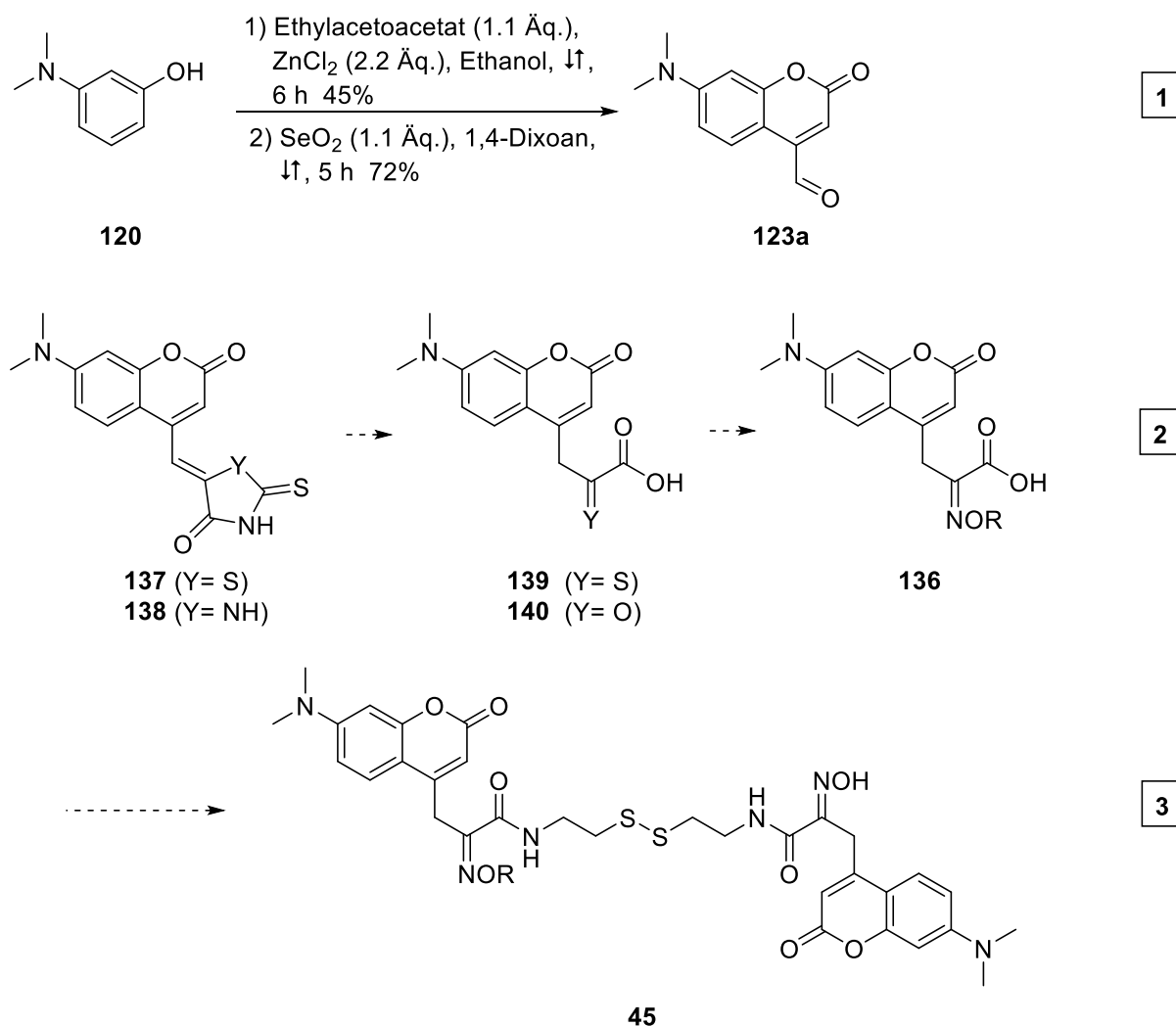
Die Synthese des Psammaplin A (**4**) oder dessen Derivaten kann in drei Sequenzen unterteilt werden (Abbildung 26). In der 1. Sequenz wird der Aldehyd synthetisiert, der die hohe Flexibilität der Route ermöglicht. Sequenz 2 beinhaltet die Kupplung des Aldehyds mit einem geeigneten Partner, der auch den anschließenden Aufbau der  $\alpha$ -Hydroxyiminocarbonsäure ermöglicht. Da die HWE-Reaktion nicht zuverlässig reproduzierbar ist, ist eine Umgehung dieses Schritts erforderlich (vgl. Kapitel 3.1.3). Gleichzeitig sollte jedoch auch auf den bisherigen Ergebnissen aufgebaut werden und der Vorteil der hohen Flexibilität, über eine HWE-Reaktion durch kurze Synthesesequenzen eine Vielzahl an Psammaplin A-Derivaten generieren zu können, erhalten bleiben. In Sequenz 3 erfolgt der Schlüsselschritt der Synthese; die Knüpfung der Peptidbindung zwischen der Oximsäure und Cystamin, die zum Zielprodukt führt.



**Abbildung 26.** Unterteilung der Synthese von Psammaplin A (**4**) und seinen Derivaten in drei wesentliche Sequenzen. 1: Synthese des Aldehyds, ermöglicht eine hohe Substratflexibilität. 2: Kupplung des Aldehyds, sowie Installation der  $\alpha$ -Hydroxyiminosäure. 3: Dimerisierung via Peptidkupplung mit Cystamin.

Basierend auf diesen Bedingungen wurde eine neue Syntheseroute erarbeitet, welche in Schema 36 dargestellt ist.

In Anlehnung an D. Liu et al.<sup>[46]</sup> und J. J. Harburn et al.<sup>[47]</sup> wurde die Synthese eines Rhodanin- bzw. Thiohydantoincumarins via Knoevenagel-Kondensation und anschließender Spaltung des 5-Rings zum Schlüsselschritt des neuen Synthesepans. Die so gebildete  $\alpha$ -Keton-Säure bzw.  $\alpha$ -Thioketon-Säure könnte auch in situ zum Oxim umgesetzt werden. Dieses würde wiederum an die erste Syntheseroute anknüpfen und durch eine Peptidverknüpfung (Sequenz 3) wäre die Synthese des angestrebten Cumarin-Psammaplin A möglich.



**Schema 36.** Neue Syntheseroute basierend auf den bisherigen Forschungsergebnissen und in Anlehnung an die Arbeit von D. Liu et al.<sup>[46]</sup> und J. J. Harburn et al.<sup>[47]</sup> Der neue Schlüsselschritt ist die Spaltung des Rhodanin- bzw. Thiohydantoinrings.

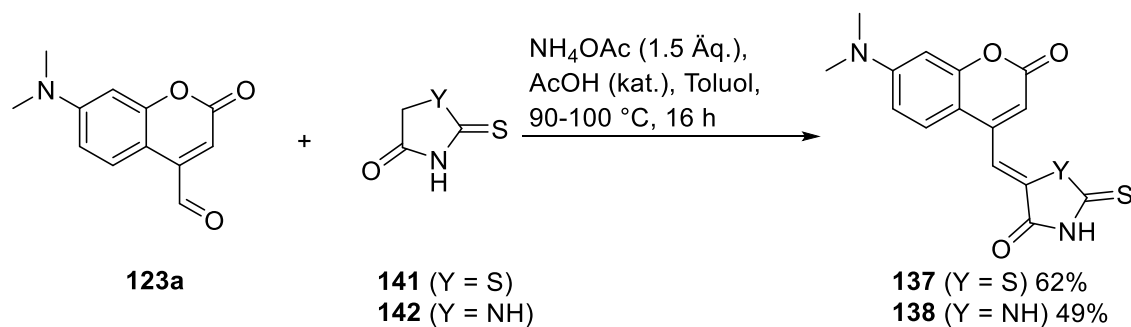
### 3.1.7.1 Knoevenagel-Kondensation und Spaltung des 5-Rings

Die Knoevenagel-Reaktion gehört zu den Aldol-Reaktionen und wurde erstmals 1894, Piperidin-katalysiert 1896, von E. Knoevenagel publiziert.<sup>[122,123]</sup> Sie ist eine Variante der Aldol-Reaktion, bei der in der durchgeführten Reaktion der Aldehyd **123a** mit dem C,H-aciden Rhodanin (**141**) mittels Ammoniumacetat und Essigsäure unter Wasserabspaltung verknüpft wurden. Bereits seit 1911 ist durch die Arbeiten von H. L. Wheeler et al. bekannt, dass diese Reaktion auch mit Thiohydantoinen **142** erfolgreich durchgeführt werden kann.<sup>[124]</sup> Unter gleichen Reaktionsbedingungen wurden sowohl das Rhodanin- **137**, als auch das Thiohydantoin-Cumarin **138** in moderaten Ausbeuten von 62% bzw. 49% erhalten.

[122] E. Knoevenagel, *Ber.* **1894**, 27, 2345-2346.

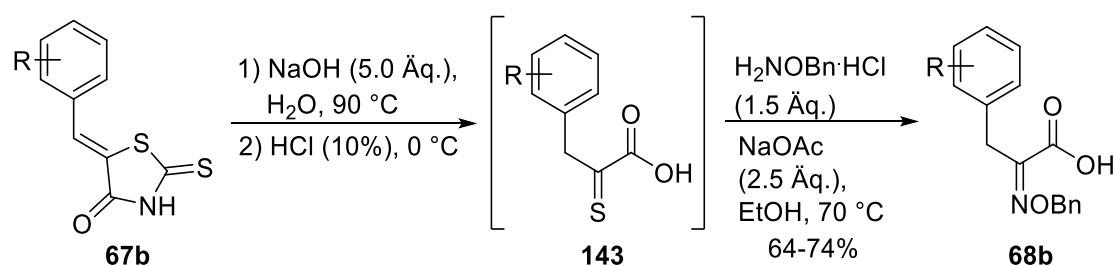
[123] E. Knoevenagel, *Ber.* **1896**, 29, 172-174.

[124] H. L. Wheeler, C. A. Brautlecht, *Am Chem. J.* **1911**, 45, 446-458.



**Schema 37.** Knoevenagel-Kondensation des Aldehyds **123a** mit Rhodanin (**141**) bzw. 2-Thiohydantoin (**142**) in Anlehnung an die Synthesen von J. J. Harburn.<sup>[47]</sup>

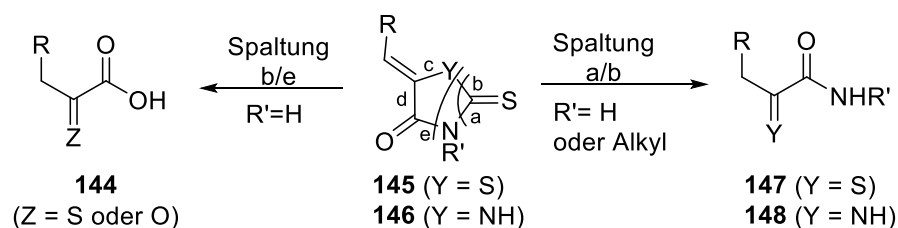
Anschließend soll der 5-Ring gespalten werden, so dass möglicherweise auch in situ die Oximsäure **136** erhalten werden kann. Dazu gibt es mehrere Protokolle in der Literatur. Nach der Vorschrift von J. J. Harburn et al. konnte nach Zugabe von Natronlauge und anschließender Zugabe von Salzsäure zur Beendigung der Reaktion eine Thioketonsäure erhalten werden, welche ohne weitere Aufarbeitung zu einem benzyl-geschützten Oxim umgesetzt worden ist.



**Schema 38.** Synthese von J. J. Harburn et al. mit Spaltung des Rhodaninrings, sowie Einführung eines benzyl-geschützten Oxims.<sup>[47]</sup>

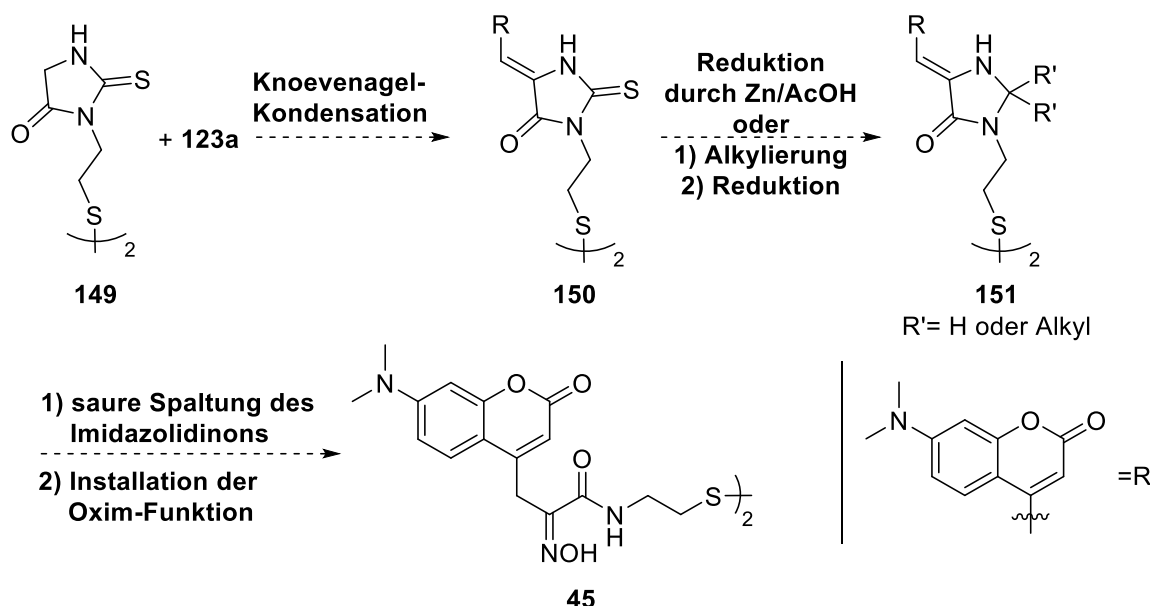
Eine Übertragung dieser Reaktionsbedingungen auf das Cumarinylrhodanin **137**, sowie das Thiohydantoin **138** gelang jedoch nicht. Aus der Reaktionsmischung konnten weder Edukt noch Produkt isoliert werden. Auch durch andere Spaltungsbedingungen konnte das gewünschte Produkt nicht erhalten werden.

Eine andere Strategie zur Öffnung von Rhodaninen verfolgten M. M Hansen und A. R. Harkness. Bisher stand die Isolierung einer Oximsäure im Fokus der Forschungsarbeit (Spaltung der Bindungen b und e), jedoch gibt es viele Beiträge in der Literatur, die eine Spaltung des Rings an den Bindungen a und b beschreiben, dargestellt in Schema 39.



**Schema 39.** Unterschiedliche Ansätze zur Spaltung eines Rhodanin- (Y = S) bzw. eines Thiohydantoinrings (Y = NH).

Diese Spaltung könnte auf unterschiedlichen Wegen erfolgen. Entweder könnte nach M. M. Hansen und A. R. Harkness die Thiocarbonylfunktion des Rhodanins durch Zink reduziert und in situ durch Essigsäure protoniert werden.<sup>[125]</sup> Anschließend könnte das gemischte Acetal sauer gespalten werden. Eine andere Variante publizierten C. Palomo et al. für ein Thiohydantoin, indem sie den Schwefel des Thiocarbonyls zunächst alkylieren und dann entweder durch Natriumborhydrid oder Phenylmagnesiumbromid zu den entsprechenden Imidazolidinonen reduzierten. Sie beschrieben auch die Spaltung eines 2,2-Dibenzylimidazolidinons unter schwefelsauren Bedingungen.<sup>[126]</sup> Desweiteren kann so die Synthese eines Dimers **150** in Betracht gezogen (Schema 40), welches durch eine Knoevenagel-Kondensation mit dem Aldehyd **123a** generiert werden könnte. Gelänge anschließend die Reduktion zu einem Imidazolidinon **151**, könnte dieses evtl. sauer gespalten werden, um in situ an entsprechender Stelle die Oximfunktion zu installieren. Aber auch die Dimere **150** und **151** wären interessante Verbindungen, um dessen Bioaktivität zu prüfen.



**Schema 40.** Synthese eines Thiohydantoindimers **149** zur weiteren Synthese eines Coumarin-Psammaplin A-Derivats.

Außerdem würde die Peptidkupplung, die in allen anderen geplanten Syntheserouten der Schlüsselschritt ist, entfallen. Parallel wurden nun die Synthese des Thiohydantoindimers **149** und dessen Kupplung mit dem Aldehyd **123a**, sowie Testreaktionen zur Spaltung von Rhodaninen und 2-Thiohydantoinen durchgeführt.

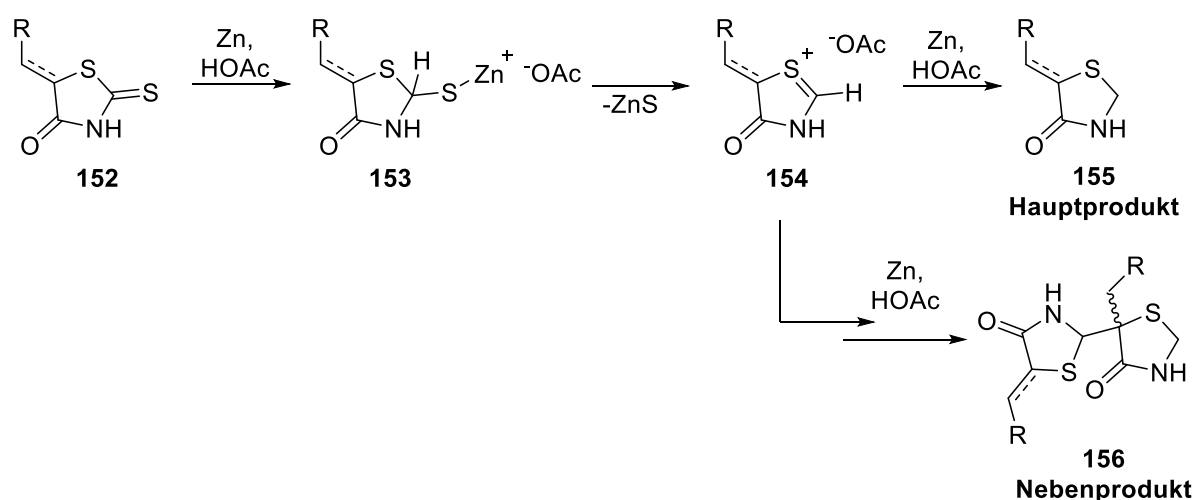
Basierend auf den Ergebnissen von M. M. Hansen und A. R. Harkness sollte das Coumarinylrhodanin **137** durch Zn/HOAc reduziert werden. Dabei postulieren die Autoren den

[125] M. M. Hansen, A. R. Harkness, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 6971-6974.

[126] J. Etxabe, J. Izquierdo, A. Landa, M. Oiarbide, C. Palomo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 6883-6886.



folgenden Mechanismus (Schema 41). Durch einen doppelten Elektronentransfer des Zinks kann das Thiocarbonyl am Kohlenstoffatom durch die Essigsäure protoniert werden. Aus dem Intermediat **153** wird nach Abspaltung von Zinksulfit das, durch Schwefel und Stickstoff stabilisierte, Carbokation **154** gebildet. Ein erneuter doppelter Elektronentransfer durch ein zweites Äquivalent Zink und anschließender Protonierung durch Essigsäure führt schließlich zum Imidazolidinon **155**, wobei auch eine Dimerisierung von M. M. Hansen und A. R. Harkness beobachtet worden ist.<sup>[125]</sup> Ebenso wäre allerdings auch ein radikalischer Mechanismus durch die Bildung naszierenden Wasserstoffs denkbar.

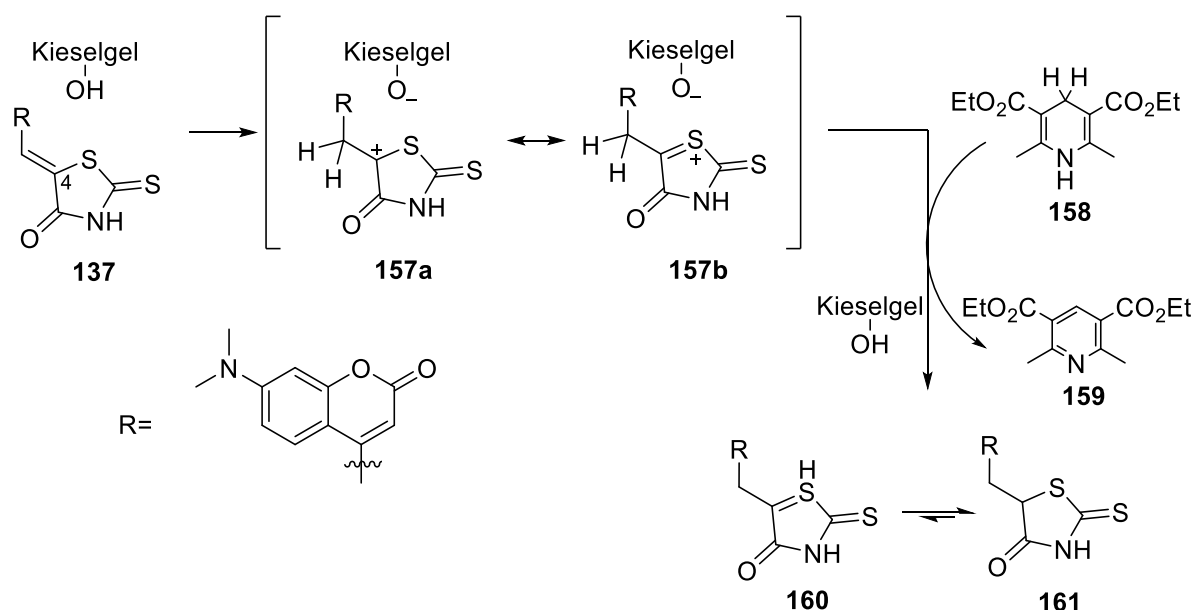


**Schema 41.** Postulierter Mechanismus zur Reduktion von Rhodaninen durch Zn/HOAc.<sup>[125]</sup>

In den ersten Versuchen wurde die Reduktion des Cumarinylrhodanins **137** unter den in der Literatur angegebenen Bedingungen durchgeführt. Eine Isolierung des Produkts war jedoch nicht möglich. Daher wurde analog zur Publikation von M. M. Hansen und A. R. Harkness auch die Hydrierung der Doppelbindung an Position 4 des Rhodanins als Zwischenstufe und die anschließende Reduktion des Thiocarbonyls durchgeführt (Schema 42). Die Hydrierung des Cumarinylrhodanins wurde in Anlehnung zur Versuchsvorschrift von D. Kikelj et al. durchgeführt.<sup>[127]</sup> Das Aufarbeitungsprotokoll wurde entsprechend den Anforderungen des Cumarinyls angepasst und unter milderen Bedingungen mit 10proz. Zitronensäure durchgeführt. Als Hydridquelle fungierte dabei der Hantzschsche Ester **158**, welcher im Zusammenspiel im aktivierten Kieselgel selektiv die Doppelbindung in Position 4 des Rhodanins hydriert, wobei der exakte Mechanismus noch nicht aufgeklärt worden ist. Ein möglicher Mechanismus dieser Reaktion ist in Schema 42 dargestellt. Die hohe Regioselektivität, sowie ausgezeichnete Ausbeute kann einerseits mit der starken Polarisierung durch das Rhodanin begründet werden. Andererseits ist das Olefin des Cumarins durch die

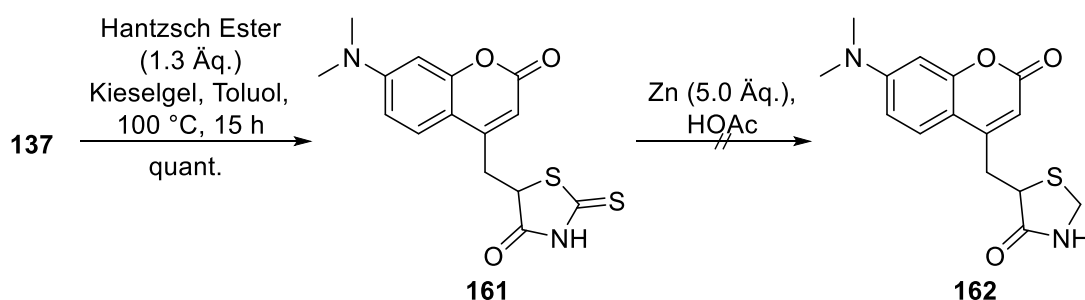
[127] N. Zidar, T. Tomasic, R. Sink, V. Rupnik, A. Kovac, S. Turk, D. Patin, D. Blanot, C. Contreras Martel, A. Dessen, M. Muller Premru, A. Zega, S. Gobec, L. Peterlin Masic, D. Kikelj, *J. Med. Chem.* **2010**, 53,18, 6584-6594.

Lactoneinheit nicht genügend aktiviert, um durch den Hantzsch-Ester hydriert zu werden.<sup>[128]</sup> Das Kieselgel ist in dieser Reaktion nicht nur ein saurer Katalysator, sondern hält durch seine absorbierenden Eigenschaften auch die lokale Konzentration der Reaktionspartner niedrig.<sup>[129]</sup>



**Schema 42.** Möglicher Mechanismus der Hydrierung des Rhodanineolefins **137** in Anwesenheit des Hantzsch Esters **158** und Kieselgel.

Es konnte jedoch auch mit diesem Cumarinylrhodanin eine Reduktion nach M. M. Hansen und A. R. Harkness nicht erfolgreich durchgeführt werden (Schema 43). Auch Versuche Rhodanin oder *N*-Hexylrhodanin via Zink/Essigsäure zu reduzieren, werden zwar beschrieben, konnten jedoch nicht reproduziert werden.



**Schema 43.** Quantitative Hydrierung des Olefins **137** durch Hantzsch Ester. Die anschließende saure Reduktion via Zink führte jedoch nicht zum gewünschten Produkt.

Die Variante von C. Palomo et al. zunächst selektiv das Thiocarbamat zu methylieren rückte nun in den Fokus der Arbeit.<sup>[126]</sup> Diese Strategie scheiterte jedoch bereits im ersten Schritt. Unter Schutzgas und Zugabe von Diisopropylethylamin (DIPEA) sollte zunächst eine Deprotonierung des Stickstoffs erfolgen, welche die Einführung der Methylgruppe via Iodmethan begünstigt. Diese Reaktion wurde bereits von verschiedenen Arbeitsgruppen

[128] K. Nakamura, M. Fujii, A. Ohno, S. Oka, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3983-3986.

[129] S. Yasui, K. Nakamura, M. Fujii, A. Ohno, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, 60, 963-968.

veröffentlicht.<sup>[130]</sup> Eine andere Variante veröffentlichten C. Palomo et al. 2015, in welcher zusätzlich TMSCl zur Reaktionsmischung gegeben wurde, so dass in einer Zwischenstufe ein S-TMS-Rhodanin erhalten wurde. Unter verschiedensten Bedingungen konnte die Einführung der Methylgruppe nicht erfolgen. Auch Experimente am Rhodanin selbst, *N*-Hexylrhodanin, oder einem 2-Thiohydantoin führten nicht zum gewünschten Produkt. Nichtsdestotrotz sollten noch weitere Studien zur Spaltung eines Rhodanins bzw. 2-Thiohydantoin durchgeföhrt werden, da diese Syntheseroute viel Potential bietet.

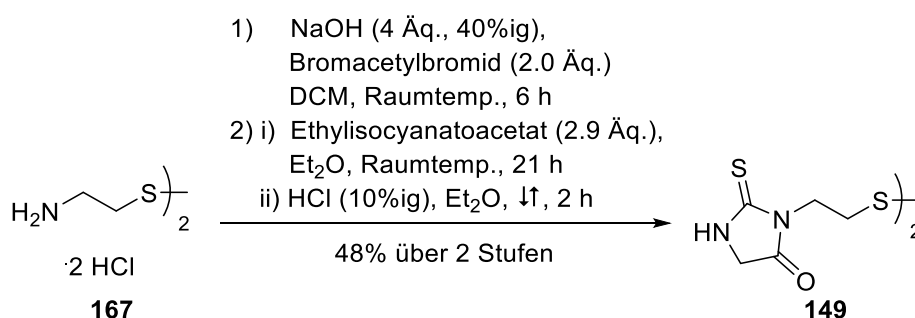
**Tabelle 8.** Experimente zur Methylierung eines Thiocarbamats.

	Edukt	Bedingungen	Ausbeute
1	Rhodanin ( $R^1 = R^2 = H$ , $Y = S$ )	MeMgCl (5.0 Äq.), Benzol, $\uparrow$ , 4 h	-
2	Rhodanin ( $R^1 = R^2 = H$ , $Y = S$ )	KOH (15%ig), MeI (2.0 Äq.), MeOH/H <sub>2</sub> O (1:1), Raumtemp., 5 h	-
3	Rhodanin ( $R^1 = R^2 = H$ , $Y = S$ )	DIPEA (1.5 Äq.), MeI (1.5 Äq.), EtOH, Raumtemp., 2 h	-
4	$R^1 = H$ , $R^2 = C_6H_{13}$ , $Y = S$	MeMgBr (2.1 Äq.), Toluol, 100 °C, 4 h	-
5	$R^1 = \mathbf{165}$ , $R^2 = H$ , $Y = S$	DIPEA (1.5 Äq.), MeI (1.5 Äq.), EtOH, Raumtemp., 2 h	-
6	$R^1 = \mathbf{166}$ , $R^2 = H$ , $Y = S$	DIPEA (1.5 Äq.), MeI (1.5 Äq.), EtOH, Raumtemp., 2 h	-
7	$R^1 = \mathbf{166}$ , $R^2 = H$ , $Y = NH$	KOH (15%ig), MeI (2.0 Äq.), MeOH/H <sub>2</sub> O (1:1), Raumtemp., 5 h	-
8	$R^1 = \mathbf{166}$ , $R^2 = H$ , $Y = NH$	DIPEA (1.5 Äq.), MeI (1.5 Äq.), EtOH, Raumtemp., 2 h	-

[130] M. Sarkis, D. N. Tran, S. Kolb, M. A. Miteva, B. O. Villoutreix, C. Garbay, E. Braud, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 7345-7350.

### 3.1.7.2 Synthese und Kupplung des Thiohydantoindimers

Die Synthese des 2-Thiohydantoindimers **149** konnte in zwei Stufen ausgehend von Cystamindihydrochlorid mit einer Gesamtausbeute von 48% durchgeführt werden (Schema 44).<sup>[131,132]</sup> Im ersten Schritt wird dafür aus dem Cystamindihydrochlorid unter basischen Bedingungen die freie Base Cystamin generiert, welche bei Raumtemperatur nicht stabil ist. Daher sollte diese möglichst direkt weiterverwendet werden. R. J. Levy et al. beschreiben zwar das eine Lagerung bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  möglich ist,<sup>[131]</sup> jedoch treten auch hier schnell Zersetzungen ein.



**Schema 44.** Synthese des 2-Thiohydantoindimers **149** über 2 Stufen.<sup>[131,132]</sup>

Im zweiten Schritt erfolgt die zweifache Bildung eines *N,N'*-disubstituierten Thioharnstoffs, welcher in situ unter sauren Bedingungen zum 2-Thiohydantoindimer **149** cyclisiert wird.

Auch die Synthese eines analogen Rhodanindimers **168** war geplant, konnte jedoch nicht erfolgreich abgeschlossen werden. Dazu wurden unterschiedliche Syntheseansätze verfolgt, welche in Schema 45 dargestellt sind. Da bereits erfolgreich das *N*-Hexylrhodanin **164** synthetisiert worden war, lag eine Übertragung dieser Reaktionsbedingungen nahe.<sup>[133]</sup> Zwar konnte das Bromid **170** erfolgreich isoliert werden,<sup>[134]</sup> jedoch konnte dies nicht mit dem Rhodanin gekuppelt werden. Das NMR-Spektrum zeigte, dass das Bromid **170** unverändert vorlag. Ebenso führte eine Synthese des Dimers **168**, über das von X. Chen et al. synthetisierte Carboxyamid **171**,<sup>[135]</sup> nicht zum Zielprodukt. Aus der Reaktionslösung fiel zwar ein weißer Feststoff aus, der jedoch in den laborüblichen Lösungsmitteln unlöslich war. Da der pH-Wert ebenfalls die Löslichkeit einer Substanz beeinflussen kann, wurde mittels Natronlauge der pH-Wert erhöht, was jedoch zur exothermen Zersetzung des Produkts führte.

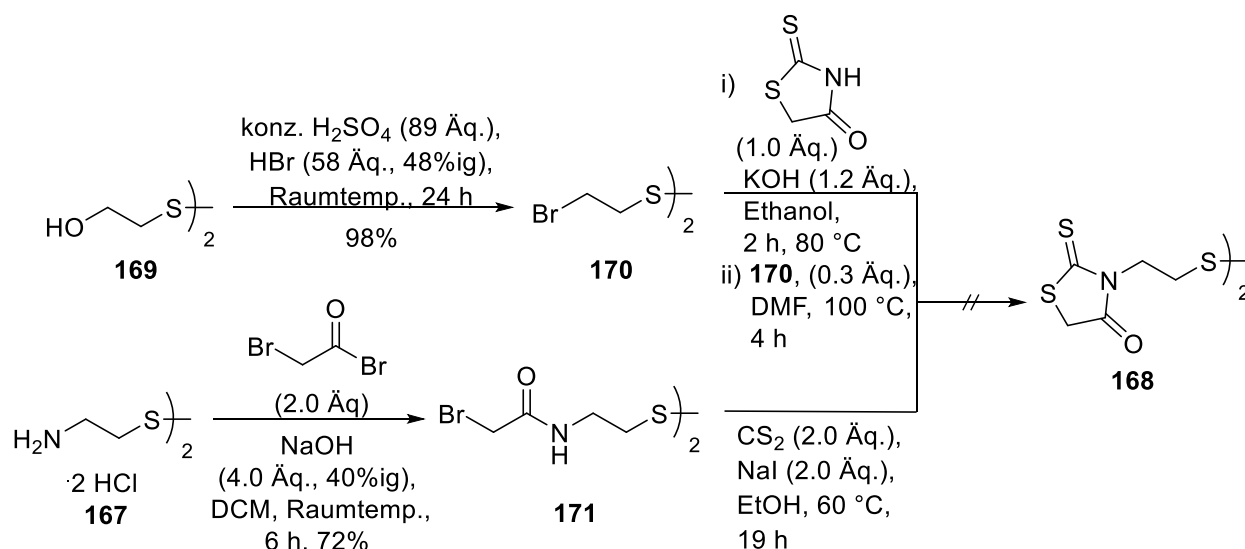
[131] S. van Alferiev, J. M. Connolly, R. J. Levy, *J. Organomet. Chem.* **2005**, 2543-2547.

[132] E. K. Beloglazkina, O. Y. Kuznetsova, A. G. Majouga, A. A. Moiseeva, N. V. Zyk, *Mendeleev Comm.* **2014**, 24, 37-39.

[133] Analog zu dieser Vorschrift wurde bereits das *N*-Hexylrhodanin in der Ausbeute von 17% erhalten; W. Yan, Q. Zhang, Q. Qin, S. Ye, Y. Lin, Z. Liu, Z. Bian, Y. Chen, C. Huang, *Dyes and Pigments* **2015**, 121, 99-108.

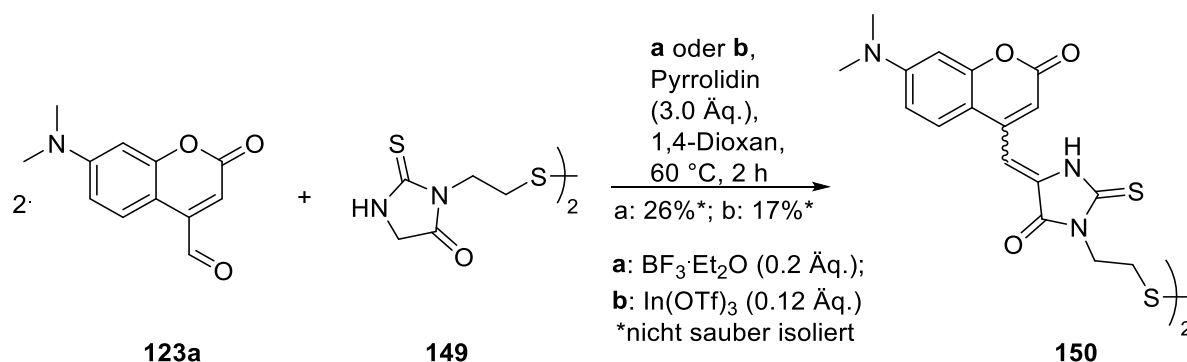
[134] Y. Zhao, *PCT Int. Appl.*, WO 2011130114, **2011**.

[135] M. Li, Z. Tang, H. Sun, J. Ding, W. Song, X. Chen, *Polym. Chem.* **2013**, 4, 1199-1207.



**Schema 45.** Versuche ein Rhodanindimer **168** auf verschiedenen Wegen zu synthetisieren scheiterten.

Somit wurde die Knoevenagel-Kondensation zwischen dem 2-Thiohydantoinindimer **149**, sowie dem Aldehyd **123a** unter verschiedenen Bedingungen untersucht. Dabei zeigte sich, dass Pyrrolidin für diese Reaktionspartner wohl die geeignete Base ist, da Versuche mit Natriumacetat, Ammoniumacetat, sowie Piperidin scheiterten. Jedoch reicht der Einsatz von Pyrrolidin allein für einen Umsatz der Reaktionspartner nicht aus. In der Literatur werden verschiedene Systeme zum Umsatz von *N*-substituierten 2-Thiohydantoinen beschrieben. Eine ausführliche Studie dazu, auch mit unterschiedlichsten Aldehyden, veröffentlichten J. Butscher et al. Besonders erfolgreich konnten Synthesen mit katalytischen Mengen von  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  bzw.  $\text{In}(\text{OTf})_3$  durchgeführt werden.<sup>[136]</sup> In analogen Experimenten zu dieser Arbeit wurden sowohl mit  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , als auch mit  $\text{In}(\text{OTf})_3$  die Knoevenagel-Kondensation des Aldehyds **123a** und dem 2-Thiohydantoin-Dimer **149** durchgeführt (Schema 46).



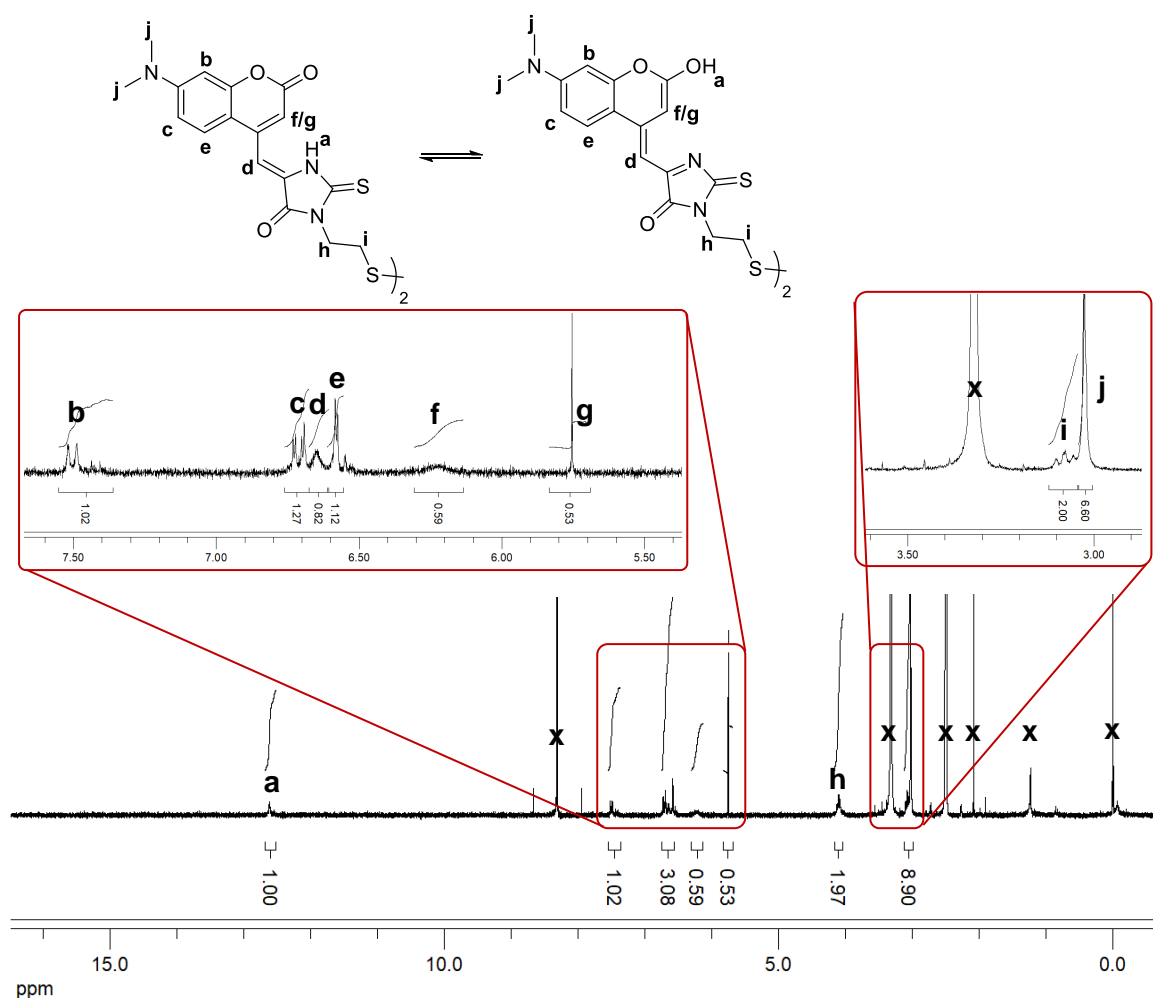
**Schema 46.** Synthese des Dimers **150** via Knoevenagel-Kondensation mit katalytischen Mengen von  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  bzw.  $\text{In}(\text{OTf})_3$ .

In beiden Fällen wurde das Produkt jedoch nicht sauber isoliert. Ein erstes  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum, sowie eine hochaufgelöste Masse,<sup>[137]</sup> bestätigten die Bildung des Dimers **150**. Dabei liegt

[136] B. T. Gregg, K. C. Golden, J. F. Quinn, D. O. Tymoshenko, W. G. Earley, D. A. Maynard, D. A. Razzano, W. M. Rennells, J. Butcher, *J. Comb. Chem.* **2007**, 9, 1036-1040.

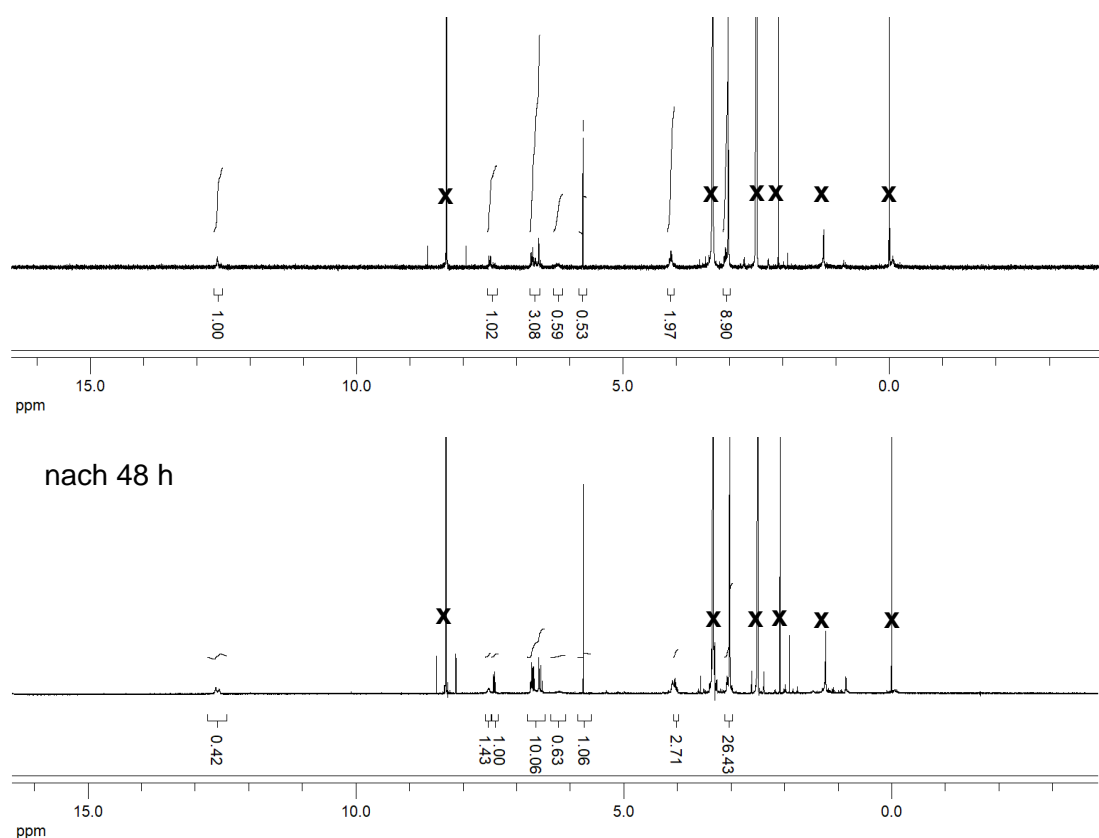
[137] ESI+: gemessen  $m/z = 771.11527$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; berechnet für  $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}_4\text{Na}$   $m/z = 771.11584$ .

vermutlich ein Gleichgewicht über das konjugierte Doppelbindungssystem vor, welches als Keto-Enol-Enamin-Imin-Gleichgewicht beschrieben werden könnte.



**Abbildung 27.** Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum zeigt das Produkt **150**, welches vermutlich in einer Keto-Enol-Enamin-Imin-Tautomerie vorliegt. X = Verunreinigung und Lösemittel.

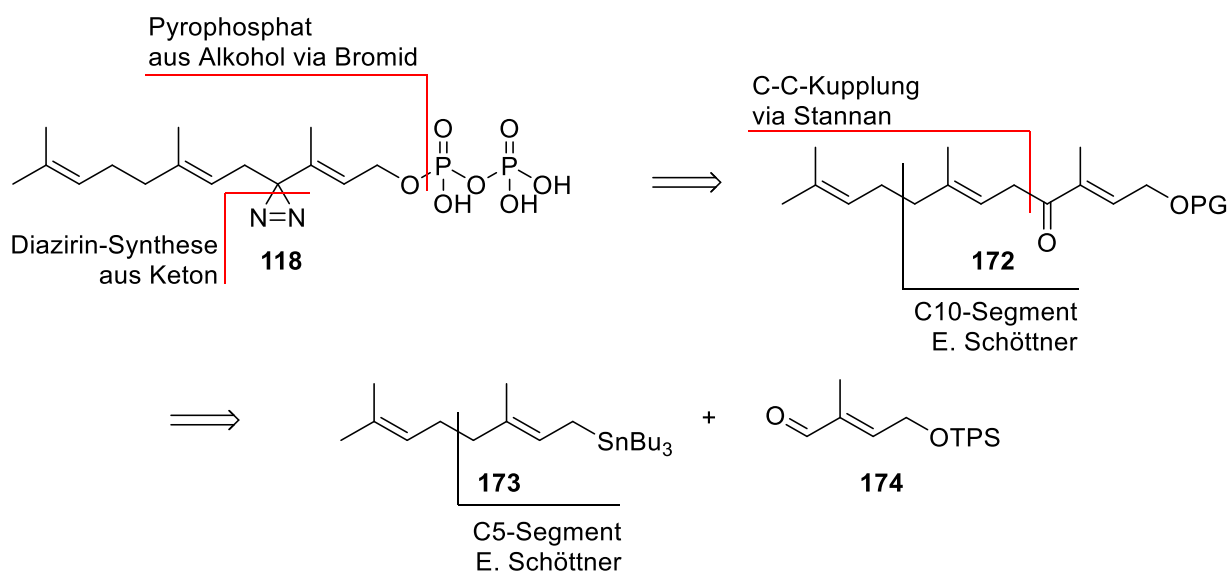
Gleichgewicht ist in Lösung, bei Raumtemperatur jedoch instabil, wie ein Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR-Daten in einem Zeitraum von etwa 48 h zeigt. Im oberen Spektrum können die Verschiebungen dem Dimer **150** zugeordnet werden (Abbildung 28). Das untere Spektrum zeigt dieselbe Probe nach etwa 48 h. Hier liegen nun etwa 2-3 Verbindungen vor. Die Fragmente deuten darauf hin, dass in der Lösung mindestens zwei unterschiedliche Cumarinyl-Verbindungen vorliegen.



**Abbildung 28.** Oben:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Dimers **150** (200 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ). Unten:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der selben Probe nach 48 h in Lösung (400 MHz;  $\text{DMSO}-d_6$ ), welches nun 2-3 Verbindungen aufweist. X = Verunreinigung und Lösemittel.

### 3.2 Studien zu Vinyl-Diazirinen

Zunächst erfolgte eine retrosynthetische Analyse des angestrebten Farnesylpyrophosphat-Diazirins **118**. Die Einführung des Diazirins nach den etablierten Synthesemethoden erfolgt durch die Funktionalisierung eines Ketons (vgl. Abschnitt 2.2.1.3). Das Pyrophosphat kann über einen freien Alkohol erhalten werden, in dem dieser mittels Appel-Reaktion in ein bromiertes Zwischenprodukt überführt wird.<sup>[138]</sup> Daraus ergibt sich die Synthese eines Ketons **172**, welches durch die C-C-Kupplung aus der Stannan **173** und dem Aldehyd **174** aufgebaut werden kann.



**Abbildung 29.** Retrosynthetische Betrachtung (rot) der Zielverbindung **118** unter Einbeziehung der Forschungsergebnisse von E. Schöttner (schwarz).<sup>[139,140]</sup>

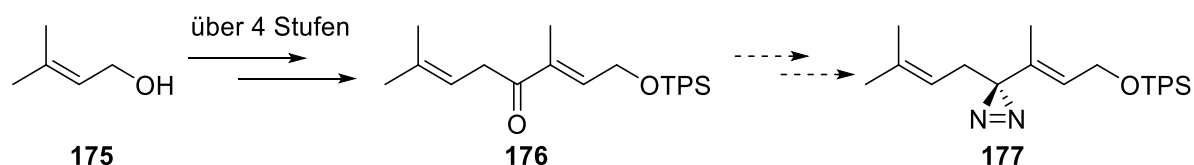
Die Synthese des Ketons basiert auf den Forschungsergebnissen von E. Schöttner,<sup>[139]</sup> welche das Geranyl-abgeleitete Keton **176** synthetisierte. Dieses Keton ist eine geeignete Modellverbindung, um die Stabilität eines Allyl-Vinyl-Diazirins zu untersuchen. Über das Keton könnte wie bereits erwähnt eine Diazirin-Funktionalisierung erfolgen. Ein terpenoides Diazirin **177** wäre eine neue Verbindung dieses Typs. Somit wurde die Synthese des Allyl-Vinyl-Diazirins **177** als Modellsystem in den Fokus der Forschungsarbeit gestellt.

[138] C. A. Citron, P. Rabe, L. Barra, C. Nakano, T. Hoshino, J. S. Dickschat, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 34, 7684-7691.

[139] E. Schöttner, K. Simon, M. Friedel, P. G. Jones, T. Lindel, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5580–5582.

[140] K. Simon, P. G. Jones, T. Lindel, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1493–1503.



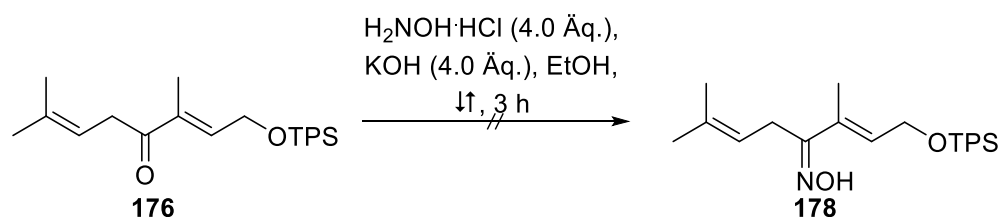


**Schema 47.** Synthese des Ketons **176** via Stannan-Kupplung und anschließender IBX-Oxidation nach E. Schöttner.<sup>[139]</sup> Anschließender Aufbau der Diazirin-Funktion, so dass das terpenoide Diazirin **177** als Modellverbindung für eine Untersuchung der Stabilität dieser Verbindungsklasse genutzt werden kann.

Das Keton **176** wurde in einer vierstufigen Synthese ausgehend von Prenol erhalten. Die Kupplungsbedingungen, welche die Synthese eines Stannans erfordern, konnten leider nicht verbessert werden. Angestrebt war eine Umgehung des Stannans aus gesundheitsverträglicheren und umweltschonenden Gründen, durch die gängigen präparativen Methoden der organischen und anorganischen Chemie. Dennoch konnte keine adäquate Alternative gefunden werden, die die obengenannten Aspekte und eine effiziente Synthese miteinander vereint.

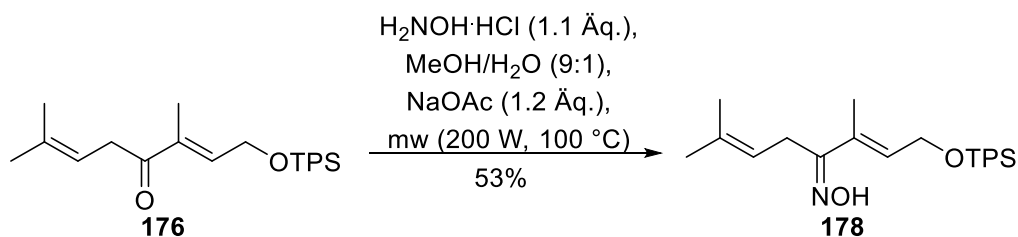
### 3.2.1 Synthese des Diazirins über ein Tosyloxim

Die Ausgangsverbindung **176** muss zunächst in ein Oxim überführt werden. Die Synthese des Oxims **178** ist bislang nicht in der Literatur beschrieben. Es wäre das erste Geranyl-basierte Oxim, welches im Labor dargestellt und charakterisiert würde. Unter klassischen Bedingungen wurde das Keton in Ethanol mit einer Base und Hydroxylaminhydrochlorid versetzt und unter Rückfluss erhitzt. Dabei konnte das Produkt jedoch nicht isoliert werden.



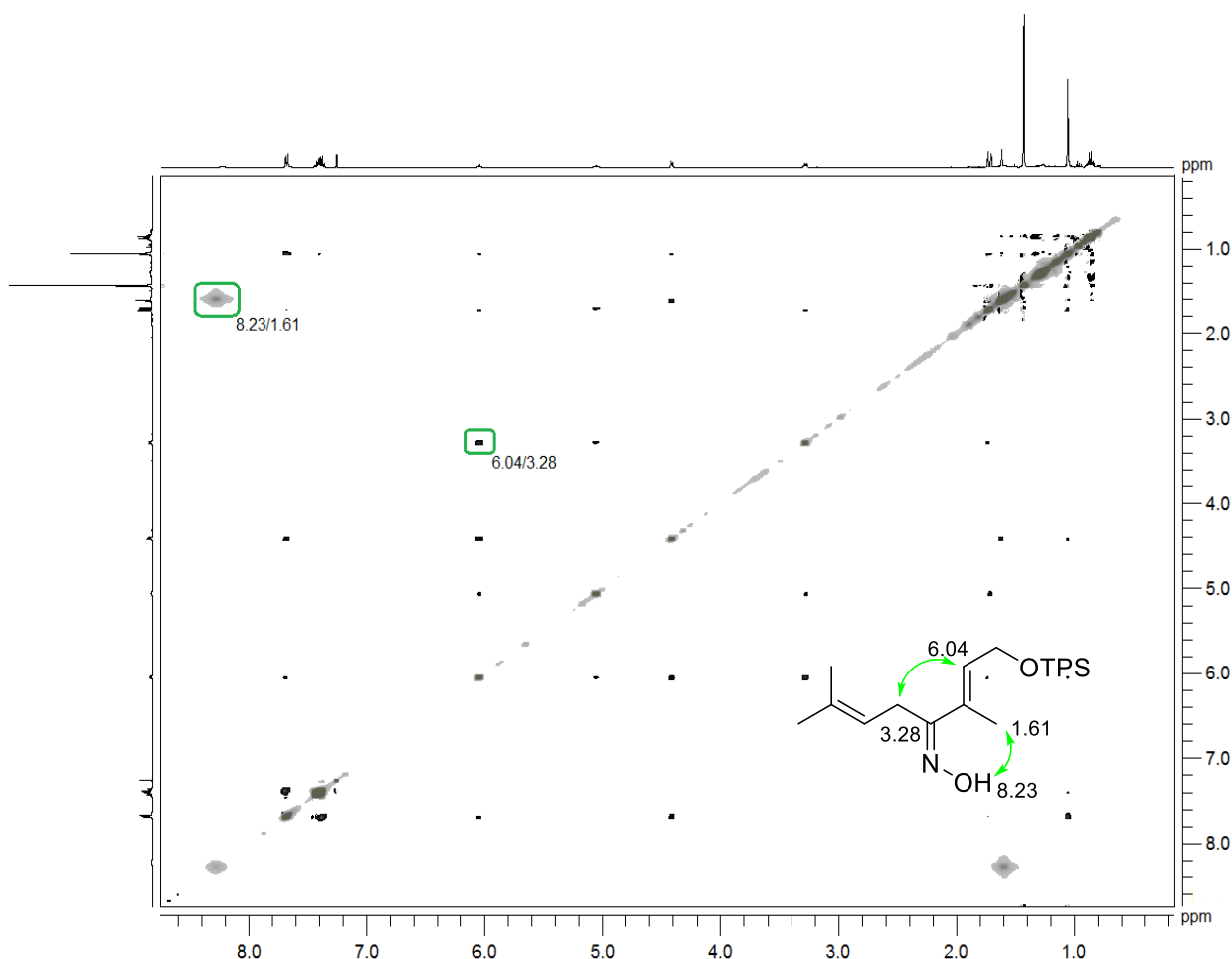
**Schema 48.** Versuch der Synthese des Oxims **178** mit  $\text{H}_2\text{NOH}\cdot\text{HCl}$  und  $\text{KOH}$  in Ethanol.

In der Literatur gibt es eine Vielzahl von Reaktionsbedingungen, um ein Keton in ein Oxim zu überführen. Die Wahl der Base spielt dabei eine wichtige Rolle, was weitere Experimente zeigten. Bei gleichbleibenden Reaktionsbedingungen wurde Kaliumhydroxid durch Natriumacetat ersetzt. Dadurch konnte eine Ausbeute von 9% erzielt werden. In einer Synthesemikrowelle wurde eine Ausbeute von 11% erreicht. Die Untersuchung der Reaktion in verschiedenen Lösungsmitteln ergab eine maximale Ausbeute von 53% in Methanol/Wasser (9:1). Versuche mit anderen organischen Basen wie beispielsweise Pyridin ergaben lediglich eine Ausbeute von 6%.



**Schema 49.** In einer Synthesemikrowelle durchgeführte Oxim-Synthese; mit optimierten Parametern.

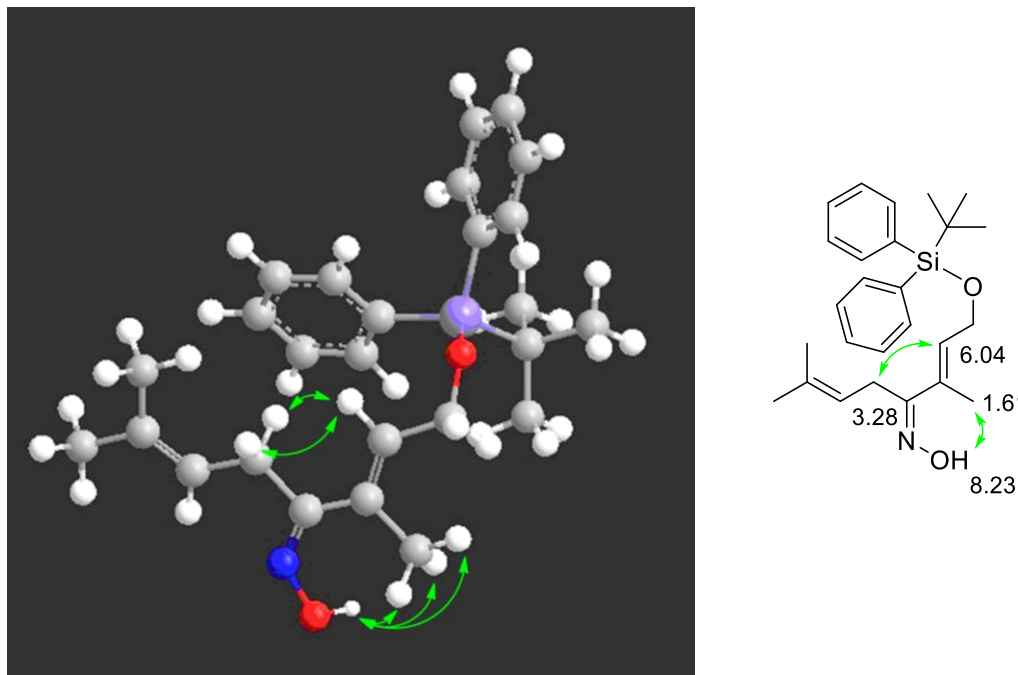
Die Auswertung der  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten ergab, dass lediglich eines der möglichen (*E*)- bzw. (*Z*)-Isomere des Oxims gebildet worden ist. Eine Analyse des NOESY-Datensatzes führte zu dem Schluss, dass durch die Korrelationen zwischen dem freien Proton der Oxim-Funktion (8.23 ppm) und der in  $\alpha$ -Position befindlichen Methylgruppe (1.61 ppm) ausschließlich das (*Z*)-Oxim gebildet worden ist.



**Abbildung 30.** NOESY-Spektrum des synthetisierten (*Z*)-Oxims **178** mit Markierung charakteristischer Korrelationen (grün).

Zudem konnte eine Korrelation zwischen den Protonen bei 3.28 ppm und dem Proton bei 6.04 ppm beobachtet werden, welche den Schluss zulässt, dass das terpenoide (*Z*)-Oxim **178** nicht linear, sondern in sich verdreht vorliegt. Diese These konnte auch mittels einer

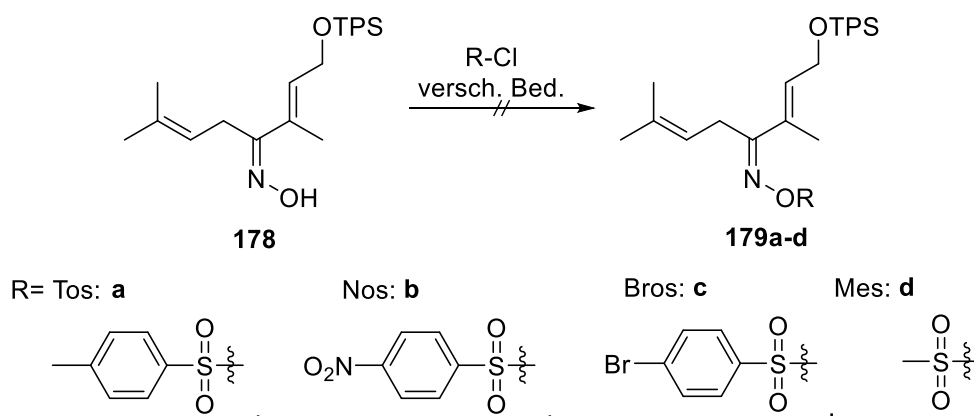
computergestützten Analyse (MM2-minimiert) durch ein 3D-Modell dargestellt und bestätigt werden.



**Abbildung 31.** 3D-Modell und 2D-Darstellung des (Z)-Oxims **178** mit relevanten NOESY-Korrelationen (grün); MM2-minimiert.

Das Oxim muss im nächsten Schritt mit einer Schutzgruppe, die gleichzeitig eine gute Abgangsgruppe darstellt, versehen werden, um die Bildung des Diaziridins zu ermöglichen. Diese Eigenschaften bieten organische Sulfonsäurechloride, insbesondere das Tosylchlorid gehört zu den Standardreagenzien in der Synthese der Diazirine.

Ein erster Versuch das Oxim **178** zum Tosyloxim umzusetzen scheiterte. Auch eine Erhöhung der Äquivalente DMAP zeigte keinen Umsatz des Edukts. Bei Temperaturen über 50 °C über mehrere Stunden, wurde lediglich die Zersetzung des Edukts beobachtet. Aufgrund dieser Ergebnisse wurden Versuche mit weiteren Sulfonsäurechloriden durchgeführt, um mögliche Tendenzen feststellen zu können. Dazu wurden neben Tosylchlorid auch Nosyl-, Brosyl- und Mesylchlorid unter verschiedenen Bedingungen getestet, blieben jedoch ausnahmslos erfolglos.



**Schema 50.** Versuche die OH-Funktion des Oxims **178** in ein Sulfonyl-Derivat **179** zu überführen, scheiterten unter diversen Bedingungen.

Eine in situ Umsetzung des freien Oxims **178** in flüssigem Ammoniak mit den oben genannten Sulfonsäure-Derivaten zum Diaziridin ist zwar in der Literatur bekannt,<sup>[141,142]</sup> konnte allerdings nicht erfolgreich auf diese Problemstellung übertragen werden. Dazu wurde die Reaktion bei unterschiedlichen Temperaturen im Bereich von  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  bis Raumtemperatur (unter erhöhtem Druck) durchgeführt. Der Schlüsselschritt dieser Reaktion ist die Bildung eines Sulfonyloxims, ohne dass eine erfolgreiche Umsetzung zum Diaziridin nicht möglich ist.

Die Bildung dieses Zwischenprodukts konnte somit weder mit verschiedenen Sulfonsäurechloriden, noch mit DMAP, oder Normaldruck bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  bzw. erhöhtem Druck bei Raumtemperatur durchgeführt werden. Auch eine Abhängigkeit der Reaktivität in verschiedenen getrockneten und nicht getrockneten Lösungsmitteln wie DCM, Methanol oder TBME konnte nicht beobachtet werden.

Möglicherweise ist ein Grund für die ausbleibenden Reaktionen der sterische Anspruch, der sich aus der (*Z*)-Konfiguration des Oxims **178** ergibt. Klären könnte dies ein Experiment, in dem ein (*E*)/(*Z*)-Gemisch des Oxims vorliegt und lediglich das (*E*)-Oxim reagiert.

### 3.2.2 Weitere Experimente mit dem Keton

Da die Schützung des freien (*Z*)-Oxims **178** fehlschlug, rückte eine Synthese eines geschützten Oxims in einem Schritt ausgehend vom Keton **176** in den Fokus. Eine Recherche der kommerziell erhältlichen O-geschützten Oxime ergab folgende Auswahl an Reagenzien (siehe Tabelle 9).

[141] Y. Murai, K. Masuda, Y. Sakihama, Y. Hashidoko, Y. Hatanaka, M. Hashimoto, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 8581-8587.

[142] Y. Hatanaka, M. Hashimoto, H. Nakayama, Y. Kanaoka, *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, 42, 826-831.

**Tabelle 9.** Auswahl an kommerziell erhältlichen O-substituierten Hydroxylaminhydrochloriden (Stand: Februar 2017, Sigma Aldrich).

H <sub>2</sub> NOH·HCl		
Alkyl-Derivat	Benzyl-Derivate	Sulfonsäure-Derivate
$\text{H}_2\text{NO}-\text{Me}$ $\cdot\text{HCl}$	$\text{H}_2\text{NO}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ $\cdot\text{HCl}$	$\text{H}_2\text{NO}-\text{SO}_3\text{H}$
$\text{H}_2\text{NO}-\text{C(CH}_3)_3$ $\cdot\text{HCl}$	$\text{H}_2\text{NO}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$ $\cdot\text{HCl}$	
$\text{H}_2\text{NO}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ $\cdot\text{HCl}$	$\text{H}_2\text{NO}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_2(\text{F})_4$ $\cdot\text{HCl}$	

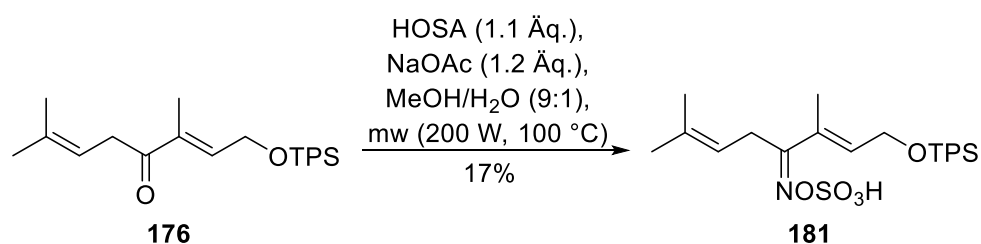
Für die Synthese geschützter Oxime wurden die rot-umrandeten Reagenzien für eine Studie ausgewählt, da diese die zur Verfügung stehenden Reagenzien gut repräsentieren. Diese sind zum einen Methoxyaminhydrochlorid, als Repräsentant der Alkyl-Derivate; O-Benzylhydroxylaminhydrochlorid, als Repräsentant der Benzyl-Derivate; sowie O-Sulfonsäurehydroxylamin (HOSA), das einzige kommerziell erhältliche Sulfonsäure-Derivat. Zunächst wurde eine Testreaktion mit O-Benzylhydroxylaminhydrochlorid durchgeführt. Dazu wurde erneut unter den Bedingungen der erfolgreichen Oxim-Synthese eine Reaktion in der Synthese-Mikrowelle durchgeführt. Nach Optimierung der säulenchromatographischen Bedingungen wurde durch Aufreinigung an Aluminiumoxid eine Ausbeute von 11% des (*E*)-Oxims **180** erzielt. Diese kann sicherlich durch Anpassung der Reaktionsparameter noch verbessert werden, wurde im Rahmen dieser Arbeit allerdings nicht weiterverfolgt. Eine Umsetzung dieser Verbindung unter Standardbedingungen in flüssigem Ammoniak blieb jedoch erfolglos. Das Edukt **176** wurde in 93% Ausbeute nach säulenchromatographischer Aufreinigung wiedererhalten, andere Produkte der Reaktion konnten nicht isoliert werden.

Weitere Versuche mit dem Keton **176** zeigten, dass eine Umsetzung mit HOSA mit 17% Ausbeute mäßig ist, aber das Produkt in hoher Reinheit erfolgreich isoliert werden kann. Eine Diazirin-Synthese über ein mit HOSA umgesetztes Keton wurde bereits mehrfach in der Literatur beschrieben.<sup>[143,144,145]</sup> Allerdings ist eine Umsetzung eines terpenoiden Ketons mit HOSA bisher nicht beschrieben worden und eröffnet somit möglicherweise einen interessanten Zugang zu terpenoiden Diazirinen.

[143] E. Schmitz, R. Ohme, *Chem. Ber.* **1961**, 94, 2166.

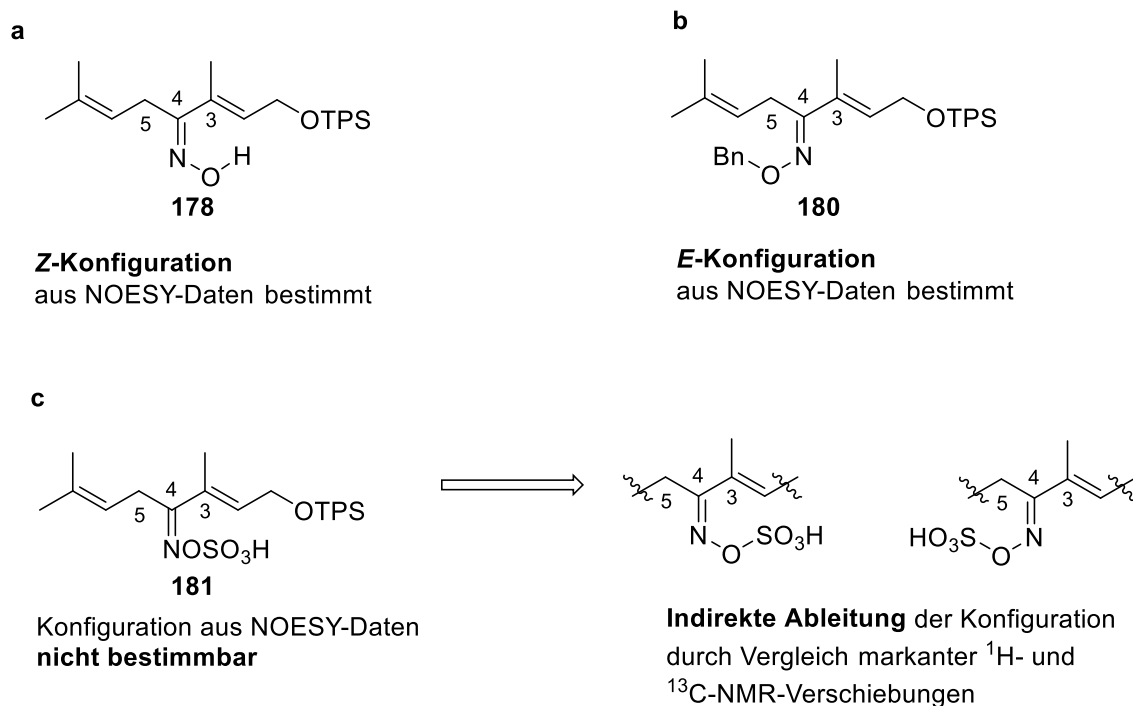
[144] R.F.R. Church, A. S. Kende, M.J.Weiss, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 2665.

[145] R.F.R. Church, M. J. Weiss, *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 2465.



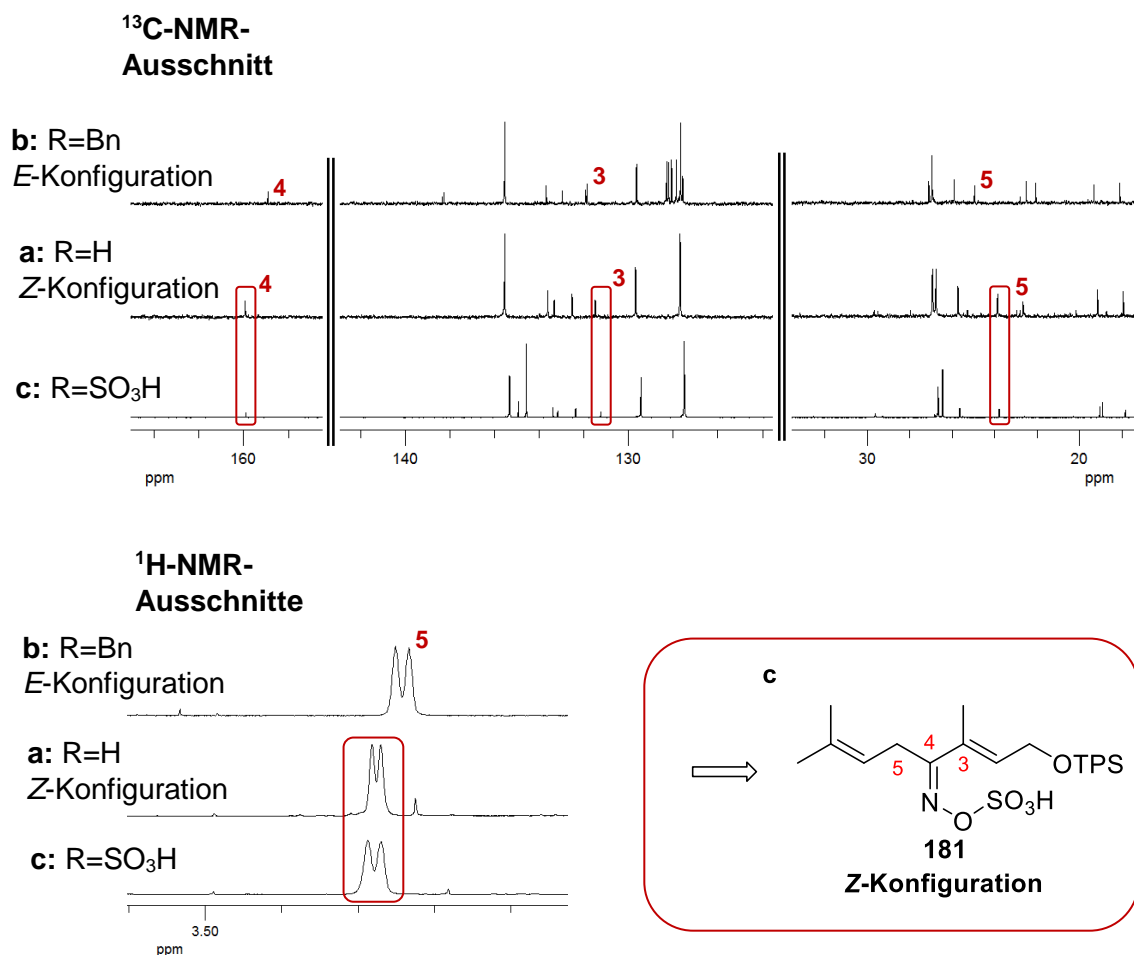
**Schema 51.** Erstmalige Synthese eines Allyl-Vinyl-Sulfonsäure-Derivats **181**.

Dieses synthetisierte Allyl-Vinyl-Sulfonsäure-Derivat die erste Substanz einer neuen Verbindungsklasse. Da das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum nur einen Signalsatz aufweist, kann davon ausgegangen werden, dass nur ein Isomer gebildet worden ist. Leider war es nicht möglich direkt die (*E*)/(*Z*)-Isomerie zu bestimmen, da im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum kein Signal für das H-Atom der Sulfonsäure detektiert werden konnte. Somit kann aus den NOESY-Daten der Sulfonsäure **180** die Konfiguration des Oxims nicht bestimmt werden. Eine Möglichkeit zur Ermittlung der Konfiguration ist die indirekte Ableitung aus den NMR-Verschiebungen unter Einbeziehung der Messdaten des freien Oxims **178** (*Z*-Konfiguration), sowie des Benzyl-Derivats **180** (*E*-Konfiguration).



**Abbildung 32.** Funktionalisierung des Ketons **176** durch verschiedene Hydroxylamine, sowie die Bestimmung der *E/Z*-Konfiguration.

Der Vergleich der NMR-Daten aus Abbildung 32 und Tabelle 10 deutet aber auf eine *Z*-Konfiguration des Oxims **181** hin. So wurde für das freie Oxim **178** im  $^1\text{H}$ -NMR eine Verschiebung von 3.28 ppm (5-Position) und im  $^{13}\text{C}$ -NMR eine Verschiebung von 23.9 ppm (5-Position) gefunden (Tabelle 10). Auch die Verschiebungen der quartären Kohlenstoff-Atome (4-Position) deuten im Vergleich der drei Derivate auf die *Z*-Konfiguration hin.



**Abbildung 33.** Vergleich der  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren des (*Z*)-Oxims **178**, des (*E*)-Oxims **180**, sowie des Sulfonsäure-Derivats **181**. Zur Ableitung der Konfiguration des Sulfonsäure-Derivats **181**.

Die Verschiebung des freien (*Z*)-Oxims **178** liegt bei 159.9 ppm, die des (*E*)-Benzyl-Derivats **180** bei 158.9 ppm. Das Spektrum des Sulfonsäure-Derivats **181** zeigt für das äquivalente Kohlenstoff-Atom eine Verschiebung bei 159.9 ppm, welche exakt mit der Verschiebung des (*Z*)-Oxims **178** übereinstimmt. Zusätzlich zeigt sich im Vergleich mit dem Keton **176**, dass im Fall der (*E*)-Oxime (Benzyl-Derivat; Tabelle 10) das  $^1\text{H}$ -Signal (3.24 ppm) ins Hoch- bzw. das  $^{13}\text{C}$ -Signal (24.8 ppm) ins Tieffeld verschoben ist. Für das Sulfonsäure-Derivat können die Signale ( $^1\text{H}$ -NMR: 3.28 ppm;  $^{13}\text{C}$ -NMR: 23.8 ppm) somit eher einer *Z*-Konfiguration zugeordnet werden. Eine Übersicht dieser Daten und der daraus abgeleiteten Konfiguration des Sulfonsäure-Derivats **181** zeigt Tabelle 10.

**Tabelle 10.** Vergleich von  $^1\text{H}$ -NMR- (400 MHz) und  $^{13}\text{C}$ -NMR- (100 MHz) Verschiebungen in  $\text{CDCl}_3$  von Keton **176** mit dem synthetisierten (*Z*)-Oxim und dem Sulfonsäure-Derivat.

<b>178:</b> R= H, <i>Z</i> -Oxim (53%) <b>180:</b> R= Bn, <i>E</i> -Oxim (11%) <b>181:</b> R= $\text{SO}_3\text{H}$ , Sulfonsäure (17%)				
		NMR-Verschiebung <sup>d</sup>		NOESY
Substanz	Pos	$\delta_{\text{H}}$ [ppm] <sup>e</sup>	$\delta_{\text{C}}$ [ppm] <sup>f</sup>	E/Z-Isomerie
Keton <b>176</b>	3	-	135.6	-
	4	-	200.0	
	5	3.28	37.3	
Oxim <b>a</b>	3	-	131.5	<i>Z</i>
	4	-	159.9	
	5	3.28	23.9	
Benzyl-Oxim <b>b</b>	3	-	131.9	<i>E</i>
	4	-	158.9	
	5	3.24	24.8	
Sulfonsäure-Oxim <b>c</b>	3	-	131.3	vermutlich <i>Z</i> <sup>g</sup>
	4	-	159.9	
	5	3.28	23.8	

**a:**  $\text{H}_2\text{NOH}\cdot\text{HCl}$  (1.1 Äq.); **b:**  $\text{H}_2\text{NOBn}$  (1.1 Äq.); **c:** HOSA (1.1 Äq.); <sup>d</sup> gemessen in  $\text{CDCl}_3$ ; <sup>e</sup> 400 MHz; <sup>f</sup> 100 MHz; <sup>g</sup> abgeleitet aus den anderen Messdaten.

Die Analyse der NMR-Daten, vor allem der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten, bestätigt durch die Verschiebung des quartären C-Signals von 200.0 ppm (Keton **176**) zu 159.9 ppm (Sulfonsäure-Derivat **181**) die erfolgreiche Knüpfung der Kohlenstoff-Stickstoff-Doppelbindung. Des Weiteren werden diese Daten durch eine hochaufgelöste massenspektroskopische Analyse untermauert, die eine Masse von 502.2384 m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (berechnet 502.2083  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) und eine zugeordnete Summenformel von  $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{NO}_5\text{SSi}$  ergab.

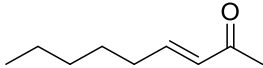
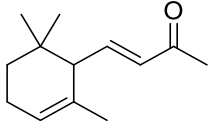
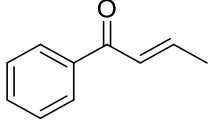
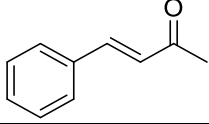
Diese vielversprechende und erstmals synthetisierte Allyl-Vinyl-Sulfonsäure konnte unter diversen Bedingungen jedoch nicht zum Diaziridin umgesetzt werden. Eine Analyse der Reaktionsmischung ergab zwar, dass das Edukt vollständig reagierte, jedoch konnten lediglich Spuren von Fragmenten des Edukts im NMR-Spektrum zugeordnet werden. Eine genauere Analyse der Reaktionsprodukte war aufgrund der geringen Menge und Unauf trennbarkeit des Gemischs nicht möglich, sodass keine weiterführenden Schlüsse aus diesem Ergebnis gezogen werden konnten.



### 3.2.3 Studie mit Vinyl-Ketonen

Wichtige Meilensteine, wie die Synthese des Oxims **178** und auch die erfolgreiche Synthese des Sulfonsäure-Derivats **181**, wurden zwar erreicht, konnten letztlich aber nicht zu den gewünschten Diaziridinen bzw. Diazirinen umgesetzt werden. Möglicherweise verhindern die Doppelbindungen in Allyl- bzw. Vinyl-Stellung zum Oxim-Kohlenstoff die Synthese eines Diaziridins, oder begünstigen eine sofortige Weiterreaktion bzw. Zersetzung. Um diese These zu überprüfen, wurde eine Studie zur Reaktivität von Vinyl-Ketonen durchgeführt.

**Tabelle 11.** Studie zur Diazirin-Synthese verschiedener vinyl-Ketone.

$  \begin{array}{c}  \text{H}_2\text{NOH}\cdot\text{HCl (1.1 Äq.)}, \\  \text{NaOAc (2.0 Äq.)}, \\  \text{MeOH/H}_2\text{O (10:1)}, \\  \text{Raumtemp.} \longrightarrow \text{R}-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{NOH})-\text{R}' \xrightarrow[\text{0 °C, 20 h}]{\text{TosCl (1.1 Äq.), DMAP (0.1 Äq.), TEA (1.5 Äq.), TBME}} \text{R}-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{NOTos})-\text{R}' \\  \\  \text{NH}_3 \text{ (fl), DCM, } -60\text{ °C} \longrightarrow \text{R}-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{HN-NH})-\text{R}' \xrightarrow[\text{z.B. durch I}_2]{\text{Oxidation}} \text{R}-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{N=N})-\text{R}'  \end{array}  $				
Zwischenstufen der Diazirin-Synthese				
Ausbeute				
	Keton	Oxim	Tosyloxim	Diaziridin
1	 <b>182</b>	-	-	-
2	 <b>183</b>	-	-	-
3	 <b>184</b>	50%	keine Reaktion	-
4	 <b>185</b>	85%	nicht bestimmt <sup>a</sup>	Zersetzung

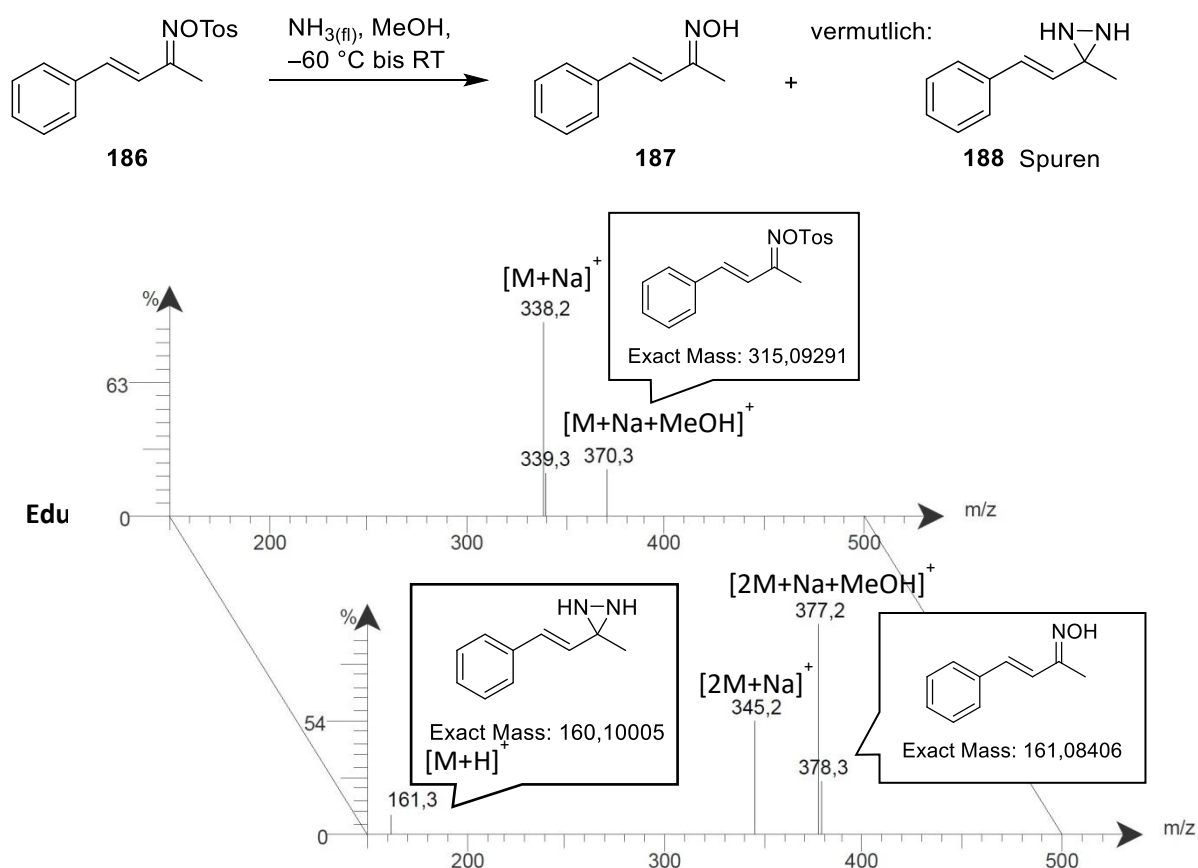
<sup>a</sup>Das Produkt zersetzt sich bei säulenchromatischer Aufarbeitung und wurde daher als Rohmischung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Die Ketone sind kommerziell erhältlich und Ausgangsmaterial für die Studie zur Synthese von Vinyl-Diazirinen. Das (*E*)-Non-3-en-2-on (**182**) wurde aufgrund seiner strukturellen Verwandtschaft zum Keton **176** in die Studie aufgenommen. Durch diese Ähnlichkeit wurde eine ähnliche Reaktivität bei der Oxim-Bildung erwartet, jedoch wurde lediglich das Ausgangsmaterial zurückerhalten. Auch drastischere Reaktionsbedingungen führten nicht zur Bildung des gewünschten Produkts.

Die gleiche Beobachtung wurde auch bei der Reaktion von Ionon **183** gemacht. Die Reaktion des Ketons zum Oxim blieb aus. Hingegen waren die Ausbeuten in den Versuchen 3 und 4 mit 50 bis 85% moderat bis gut. Sie wurden als weiße Feststoffe erhalten, die im Kühlschrank mehrere Monate gelagert werden können. Die Folgereaktion zum Tosyloxim (ausgehend von Verbindung **184**) gelang in Versuchsreihe 3 jedoch nicht. Auch per TLC-MS-Analyse konnten nicht einmal Spuren des gewünschten Produkts nachgewiesen werden. Das Oxim konnte nach Aufarbeitung und anschließender säulenchromatographischer Aufreinigung fast vollständig wieder zurückerhalten werden.

Die DC-MS-Analyse der Versuchsreihe 4 hingegen zeigte die Bildung des gewünschten Tosyloxims **186**, jedoch konnten nach der säulenchromatographischen Aufreinigung an Kieselgel und anschließender NMR-Analyse nur Fragmente des Produkts gefunden werden. Auch durch Neutralisation des Kieselgels mittels Triethylamin oder Verwendung einer anderen stationären Phase (bspw. Alox) konnte das Produkt nicht isoliert werden. Ein  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Rohmischung bestätigte allerdings, dass das Tosyloxim gebildet worden ist, jedoch auch noch Edukt vorhanden war. Die Reaktion blieb trotz Änderung einiger Reaktionsparameter unvollständig, sodass die Rohmischung ohne weitere Aufarbeitung direkt weiter umgesetzt worden ist.

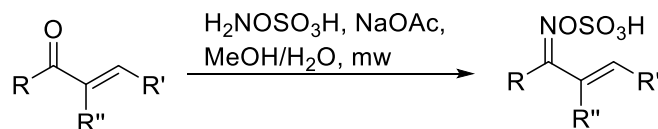
Nach Umsatz mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid und anschließendem Rühren in flüssigem Ammoniak ergab die NMR- und TLC-MS-Analyse, dass hauptsächlich das Oxim **187** und ein Salz der *p*-Toluolsulfonsäure nach dem Auftauen der Reaktionsmischung auf Raumtemperatur in der Reaktionsmischung vorhanden war. In Spuren konnte zwar eine Masse 161.3 m/z nachgewiesen werden, die dem Diaziridin **188**  $[\text{M}+\text{H}]^+$  zugeordnet werden könnte. Die Massen 345.2 m/z und 377.2 m/z können interessanterweise dem Oxim **187** zugeordnet werden und entsprächen einem  $[\text{2M}+\text{Na}]^+$  bzw. einem  $[\text{2M}+\text{Na}+\text{MeOH}]^+$  Fragment.

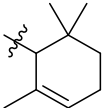
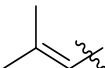
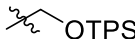


**Abbildung 34.** Reaktion des Tosyloxims **186** in Methanol und flüssigem Ammoniak. Auswertung der TLC-MS-Daten der Reaktionsmischung.

Da ein eindeutiger Beweis durch eine massenspektroskopische Messung nicht ausreichend ist und die Menge von weniger als 1 mg für eine vollständige NMR-Analyse nicht ausreichend ist, kann nicht mit Sicherheit die Bildung des Diaziridins **188** belegt werden. Eine Änderung der Reaktionsbedingungen brachte dabei keine Verbesserung der Ausbeute. Weiterhin wurden lediglich Spuren des Produkts mit der Masse 161.3  $m/z$  beobachtet und eine Isolierung des Reaktionsproduktes gelang aufgrund der geringen Mengen nicht.

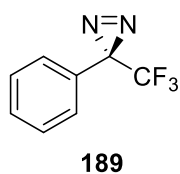
Desweiteren wurde versucht alle Ketone auch mit HOSA umzusetzen. Unter den für das Keton **176** erfolgreichen Bedingungen, wurde bemerkenswerterweise keine Umsetzung für die Ketone **182**, **183**, **184** oder **185** beobachtet (Tabelle 12). Dieses Ergebnis ist unerwartet, da die Bildung der Allyl-Vinyl-Sulfonsäure **181** gegenüber den Vinyl-Ketonen vermeintlich schwerer zugänglich sein sollte. Somit ist auch der Ansatz hier über die Sulfonsäure ein Vinyl-Diaziridin zu bilden nicht erfolgreich.

**Tabelle 12.** Ergebnisse zur Umsetzung verschiedener ungesättigter Ketone, zur Synthese eines Diaziridins mittels HOSA.

	Keton			Sulfonsäure
	R	R'	R''	Ausbeute
1	Me	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	H	-
2	Me		H	-
3	Ph	Me	H	-
4	Me	Ph	H	-
5			Me	53%

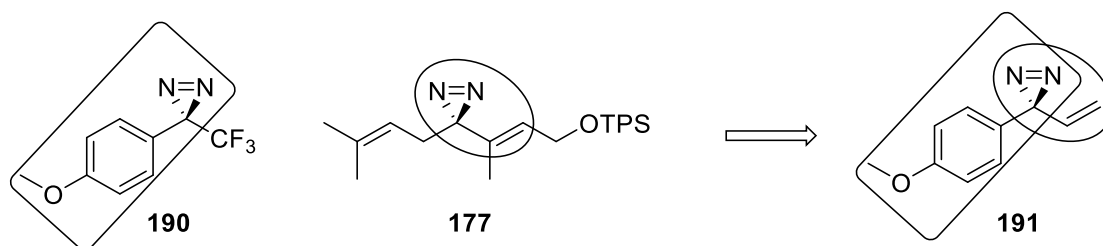
### 3.2.4 Eine alternative Synthesemethode

Die Isolierung eines Diaziridins, sowie Diazirins ausgehend vom Oxim **187** gelang nicht. Die durchgeführte Studie ergab, dass aus  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen die Bildung eines Diaziridins **188** nicht eindeutig belegt werden konnte. Daher wurde nach alternativen Synthesemethoden gesucht. Eine Möglichkeit wäre, die allylische Doppelbindung erst nach der Einführung des Diazirins zu generieren. Dazu wurde eine neue Modellverbindung gesucht, welche dies ermöglicht.



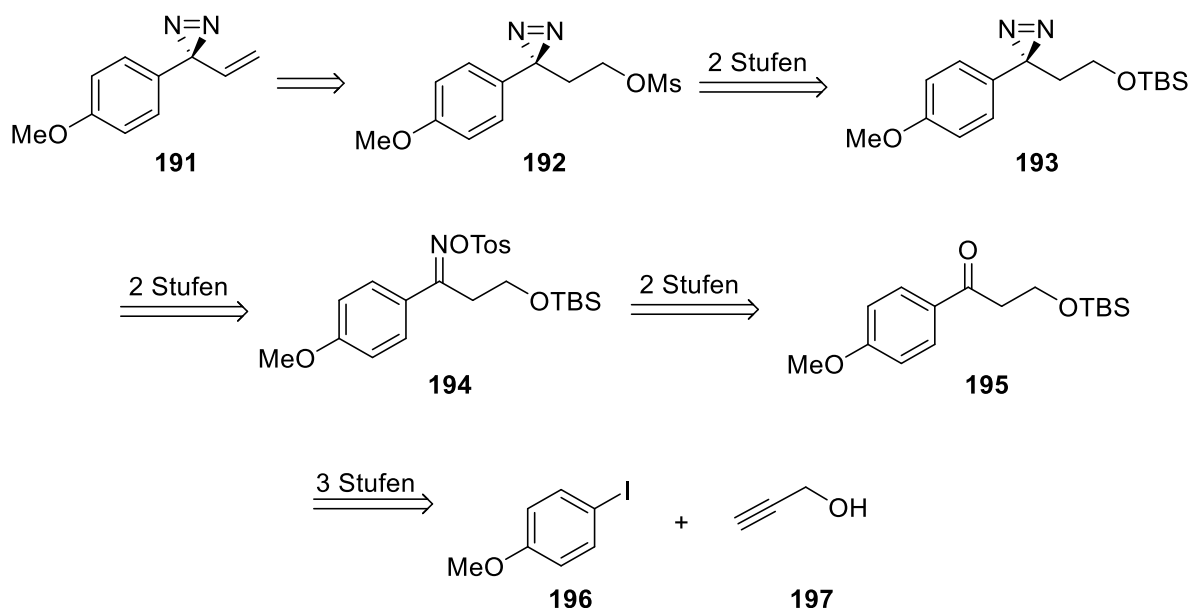
Eine der in der Literatur am häufigsten beschriebenen Verbindungen ist das Diazirin **189**. Der Substituent in 4-Position hat dabei einen großen Einfluss auf die Stabilität und Flüchtigkeit der Verbindung. Auch B. Raimer hat diese Beobachtungen in seiner Dissertation beschrieben und daher wurde basierend auf seinen Forschungsergebnissen ein 4-Methoxyderivat gewählt.<sup>[146]</sup> Würde Diazirin **190** mit dem angestrebten terpenoiden Diazirin **177** aufeinander abgebildet werden, so wäre das Diazirin **191** die einfachste Kombination beider Verbindungen.

[146] B. Raimer, *Dissertation*, Technische Universität Braunschweig, Braunschweig, **2014**.



**Abbildung 35.** Ableitung einer neuen Modellverbindung **191** aus den Diazirinen **190** und **177**.

Verschiedene Syntheserouten sind für diese Modellverbindung denkbar. Eine retrosynthetische Analyse zeigt Schema 52.



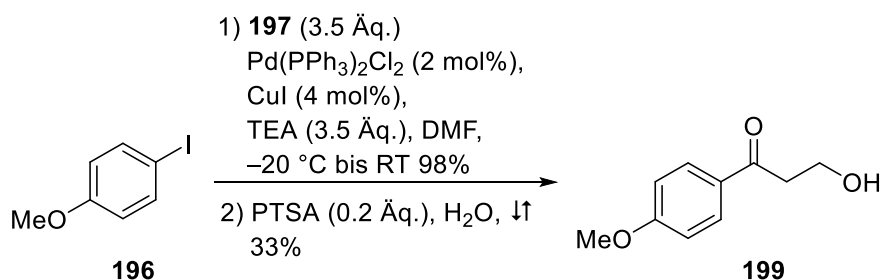
**Schema 52.** Retrosynthetische Analyse zur Generierung eines Allyl-Diazirins durch Eliminierung.

Ausgehend von 4-Iodanisol (**196**) wird ein Keton **195** synthetisiert (Schema 52) aus dem in vier Stufen das Diazirin **193** synthetisiert werden könnte. Anschließend soll die Schutzgruppe am Alkohol entfernt und dieser dann mesyliert werden, um eine bessere Abgangsgruppe zu erhalten. Im letzten Schritt soll unter basischen Bedingungen die Eliminierung erfolgen, sodass das Allyl-Diazirin **191** gebildet wird.

Basierend auf den Forschungsergebnissen von M. E. Welker et al. wurde das Alkin **198** in einer Palladium-katalysierten Sonogashira-Kreuzkupplung aus 4-Iodanisol **196** und Propargylalkohol **197** in der Ausbeute von 98% synthetisiert.<sup>[147]</sup> Anschließend wurde die Dreifachbindung analog zur Literatur durch saure Hydrolyse zum Keton **199** reduziert.<sup>[148]</sup>

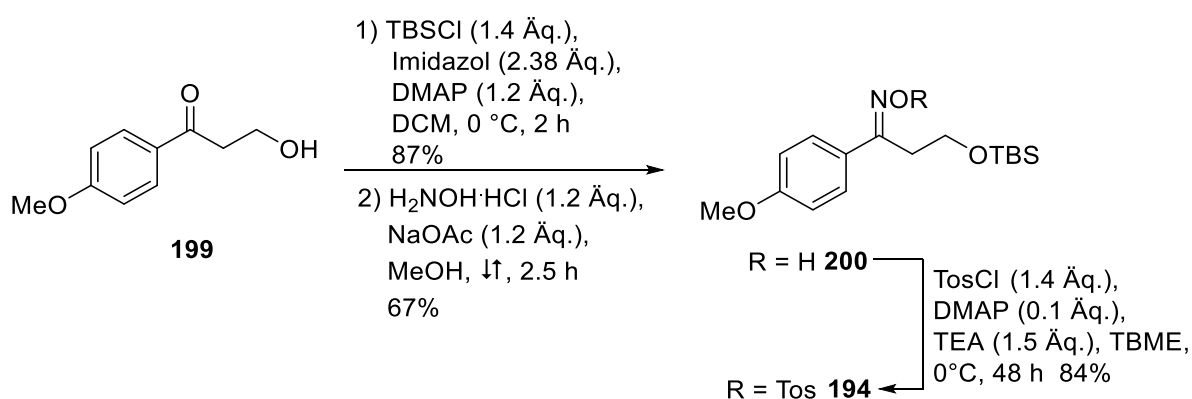
[147] M. A. Franks, E. A. Schrader, E. C. Pietsch, D. R. Pennella, S. V. Torti, M. E. Welker, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 2221-2233.

[148] M. Jacubert, O. Provot, J.-F. Peyrat, A. Hamze, J.-D. Brion, M. Alami, *Tetrahedron* **2010**, 66, 3775-3787.



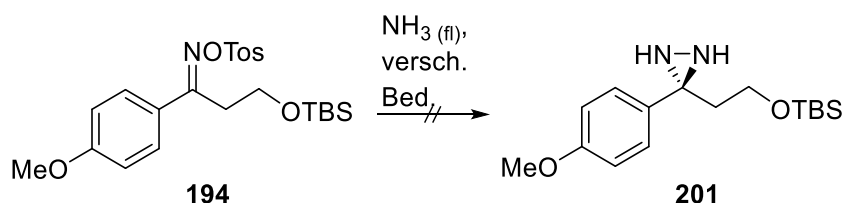
**Schema 53.** Synthese des Ketons **199** ausgehend von 4-Iodanisol (**196**) nach Franks et al.<sup>[147]</sup> und Jacubert et al.<sup>[148]</sup>

Die anschließende Schützung des freien Alkohols mittels TBSCl, Imidazol und DMAP verlief erwartungsgemäß mit guter Ausbeute und auch die Umsetzung zum Oxim **200** konnte erfolgreich mit Hydroxylaminhydrochlorid und Natriumacetat in Methanol in der Ausbeute von 67% durchgeführt werden.



**Schema 54.** Synthese des neuen Oxims **200**, sowie der Umsetzung zum Tosyloxim **194**.

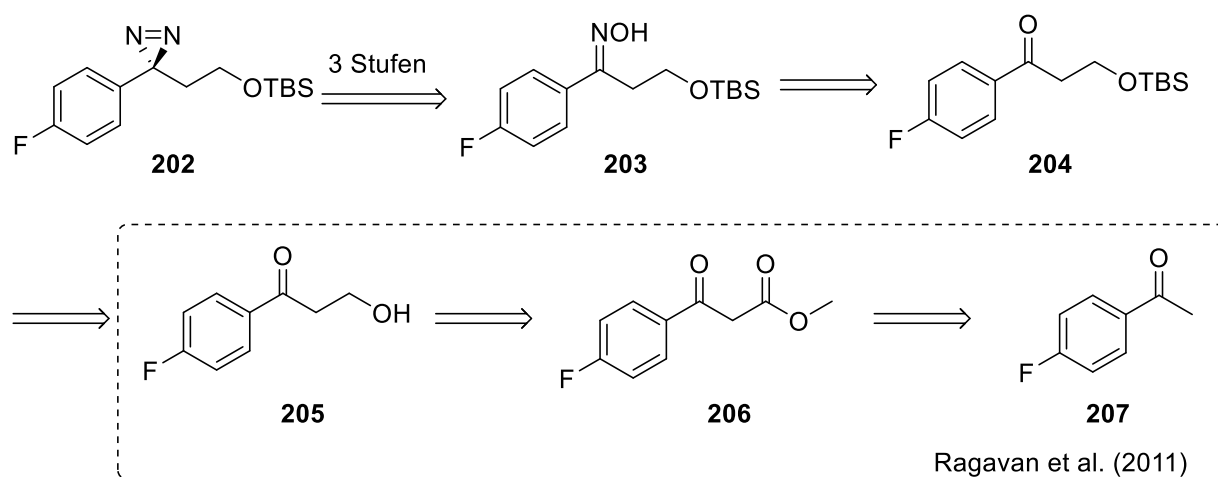
Anschließend wurde das Oxim **200** mit TosCl, Triethylamin und DMAP in TBME zum entsprechenden Tosyloxim **194** umgesetzt. Jedoch konnte ausgehend vom Tosyloxim **194** in flüssigem Ammoniak kein Diaziridin **201** erhalten werden. Lediglich das Edukt **194** wurde isoliert. Auch drastischere Bedingungen unter erhöhtem Druck in einem geschlossenen System bei Raumtemperatur führten zu keinem Umsatz. Interessant ist, dass auch keine Bildung eines Oxims beobachtet werden konnte (vgl. vorheriger Abschnitt 3.2.3). Die Reaktion des Tosyl-Oxims **194**, ohne eine entsprechende Doppelbindung in direkter Nachbarschaft, zum freien Oxim scheint hier nicht möglich.



**Schema 55.** Auch unter verschiedenen Reaktionsbedingungen konnte das Tosyloxim **194** nicht zum Diaziridin **201** umgesetzt werden.

### 3.2.5 Untersuchung der Reaktion durch $^{19}\text{F}$ -NMR-Experimente

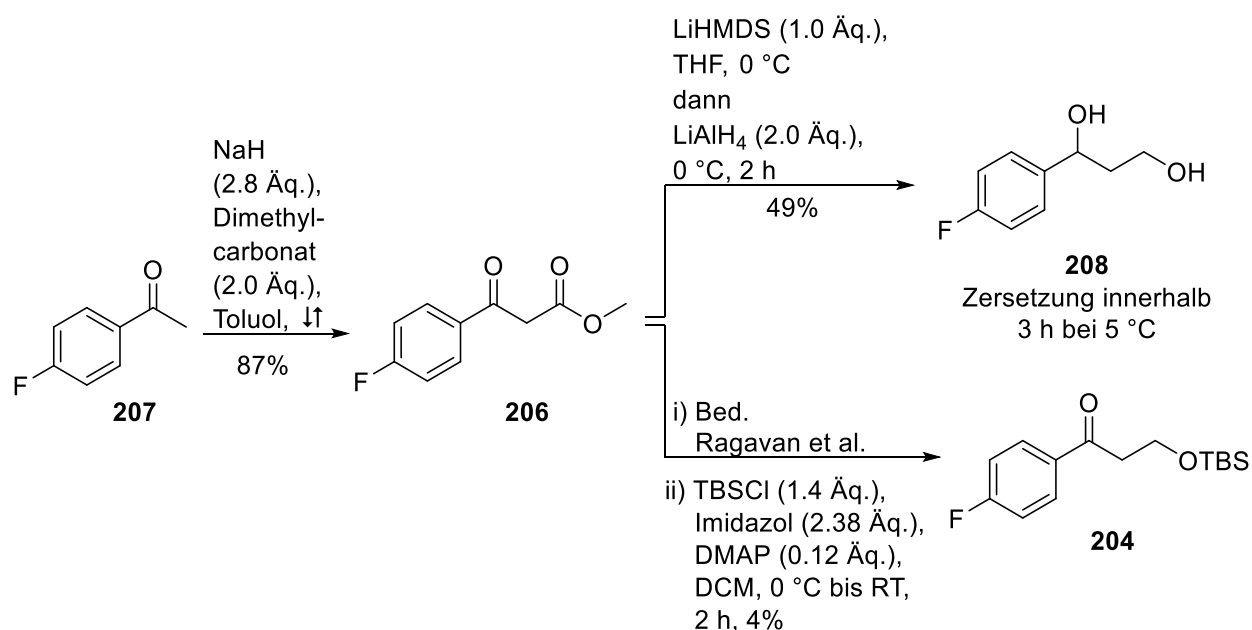
Um die Reaktion genauer durch  $^{19}\text{F}$ -NMR-Experimente zu untersuchen wurde die Methoxy-Gruppe am Phenylring durch ein Fluoratom ersetzt. Hierzu wurde die Syntheseroute entsprechend angepasst. Die Synthese eines Ketons **204** und die analoge Umsetzung zum Diazirin **202**, sollte über das  $\beta$ -Hydroxyketon **205** bzw. den  $\beta$ -Ketoester **206** erfolgen. Ausgangsmaterial ist das kommerziell erhältliche 4-Fluoracetophenon **207**. Der Alkohol **205** wurde bereits von Ragavan et al. beschreiben und auf gleiche Weise hergestellt.<sup>[149]</sup>



**Schema 56.** Neue Syntheseroute zur Herstellung von fluorhaltigen Diazirinen. Basierend auf den Forschungsergebnissen von R. V. Ragavan et al. ausgehend von 4-Fluoracetophenon (**207**).<sup>[149]</sup>

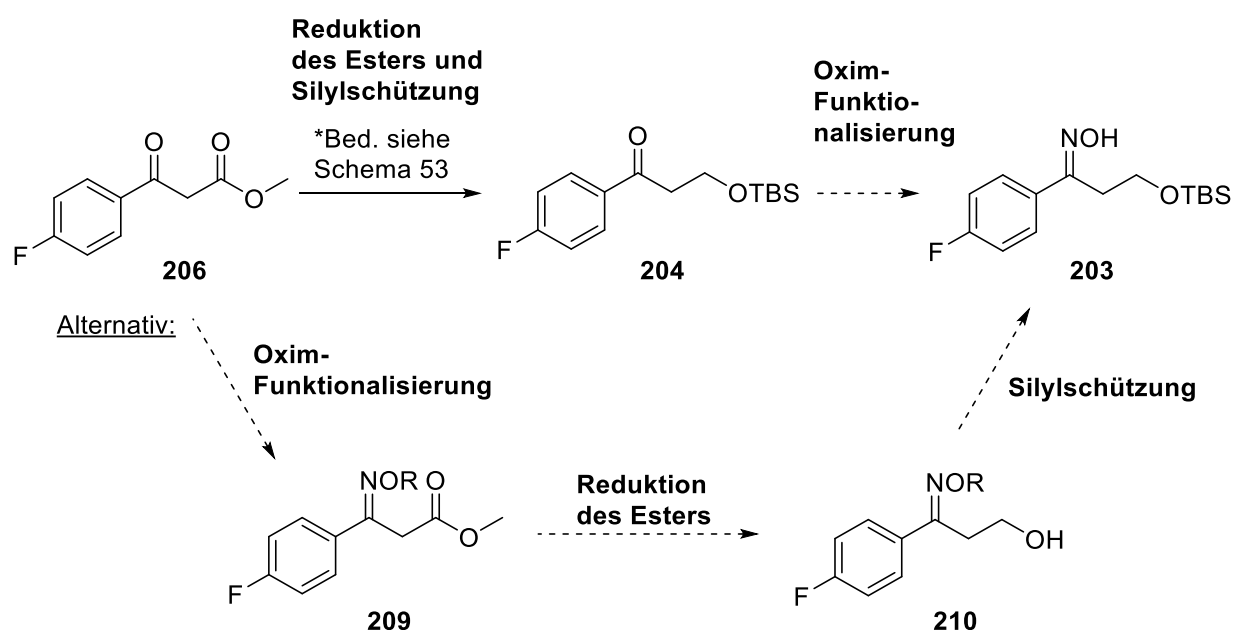
Entgegen der in der Literatur beschriebenen Synthese des Alkohols **205** in zwei Stufen ausgehend von 4-Fluoracetophenon (**207**) konnten diese Ergebnisse nicht reproduziert werden. Zwar konnte der  $\beta$ -Ketoester **206** in guter Ausbeute erhalten werden, jedoch gelang die Isolierung des Alkohols nach Reduktion des Esters nicht. Stattdessen wurde einmalig das Diol **208** in der Ausbeute von 49% isoliert, welches aufgrund seiner Instabilität für weitere Experimente nicht geeignet war. Es kann vermutet werden, dass auch das von Ragavan beschriebene Keton **205** nicht stabil ist und somit die Isolierung schwierig ist. Die Angaben von Ragavan et al. scheinen somit zumindest unvollständig zu sein. Schließlich konnte in situ der TBS-geschützte Alkohol erhalten werden, allerdings mit einer sehr schlechten Ausbeute von lediglich 3%.

[149] K. Sivagurunathan, S. Raja M. Kamil, S. S. Shafi, F. L. A. Khan, R. V. Ragavan, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 1205-1207.



**Schema 57.** Ausgehend von 4-Fluoracetophenon (**207**) nach den Bedingungen von R. V. Ragavan et al.<sup>[149]</sup> (oberer Weg) konnte der freie Alkohol **205** nicht isoliert werden, sodass dieser in situ mit einer Silylschutzgruppe versehen worden ist.

Änderungen der Reaktionsparameter, wie Erhöhung der Reagenz Äquivalente, oder Reaktionsdurchführung bei unterschiedlichen Temperaturen im Bereich von –20 °C bis +20 °C, zeigten keine Erhöhung der Ausbeute des geschützten Alkohols. Da dieser Weg aufgrund der schlechten Ausbeute unökonomisch ist, wurde eine Änderung der Syntheseroute in Erwägung gezogen. Zunächst sollte das Keton zum Oxim umgesetzt werden und anschließend die Reduktion des Esters erfolgen (Schema 58).



**Schema 58.** Durch die Ineffektivität der ursprünglichen Route, stellt sich die Frage, ob zunächst die Oxim-Funktion und die anschließende Reduktion des Esters eine sinnvolle Alternative wären.

Als Testreaktion wurde der  $\beta$ -Ketoester **206** mit Hydroxylaminhydrochlorid und Natriumacetat in Methanol unter Rückfluss 2.5 h Stunden erhitzt, jedoch konnte per Dünnschicht-



chromatographie kein Umsatz des Edukts beobachtet werden. Nach der Aufarbeitung der Reaktion wurde der Ester fast vollständig zurückerhalten. Daraus ergab sich die Überlegung zunächst ein geschütztes Oxim zu generieren, welches auch gegenüber der späteren TBS-Schätzung des Alkohols vorteilhaft wäre. So wurde der  $\beta$ -Ketoester **206** mit O-Benzylhydroxylamin und auch mit O-THP-Hydroxylamin umgesetzt. Beide Synthesen verliefen mit sehr guten Ausbeuten von 97% bzw. 82%.

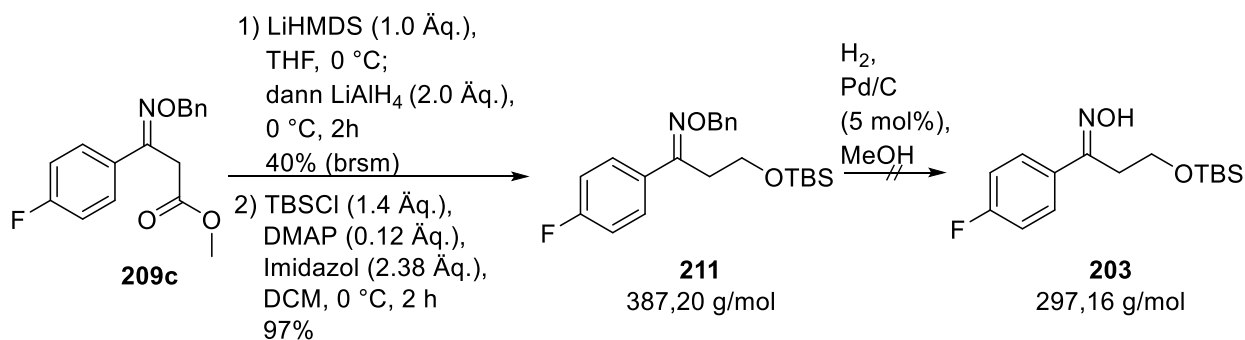
**Tabelle 13.** Studie zur Umsetzung des  $\beta$ -Ketoesters zum Oxim.

**206**  $\xrightarrow[\text{MeOH, } \uparrow, 2.5 \text{ h}]{\text{a, b oder c (1.2 Äq.), NaOAc (1.2 Äq.)}}$  **209a: R= H**  
**209b: R= THP**  
**209c: R= Bn**

		Hydroxylamin	Oxim	R	Ausbeute
1	a	H <sub>2</sub> NOH·HCl	<b>209a</b>	H	0%*
2	b	H <sub>2</sub> NOTHP	<b>209b</b>		82%
3	c	H <sub>2</sub> NOBn	<b>209c</b>		97%

\*Edukt vollständig zurück erhalten.

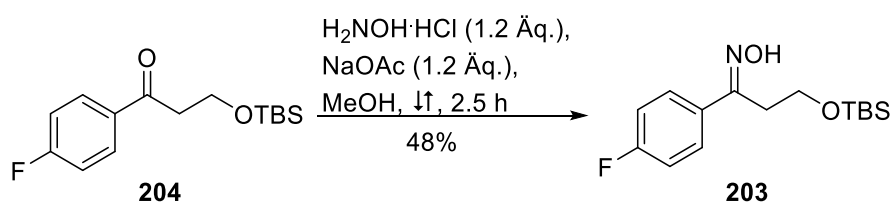
Ausgehend von dem Oxim **209c** wurde der Ester mittels LiHMDS und anschließender Zugabe von LiAlH<sub>4</sub> reduziert. Die Silylierung des freien Alkohols verlief erwartungsgemäß gut, so dass im nächsten Schritt die Abspaltung der Benzylgruppe durchgeführt werden sollte. Diese Abspaltung ist eine Standardreaktion in der chemischen Synthese, so dass keine Komplikationen zu erwarten waren. Die Reaktion wurde mittels DC in regelmäßigen Zeitabständen kontrolliert. Das Edukt wurde nach 24 h vollständig umgesetzt, allerdings konnte nicht das gewünschte Produkt erhalten werden.



**Schema 59.** Reduktion des Esters **209c**; Anschließende Silylierung des freien Alkohols; Abspaltung der Benzylschutzgruppe unter Standardbedingungen nicht möglich

### 3.2.6 Synthese des Tosyloxims

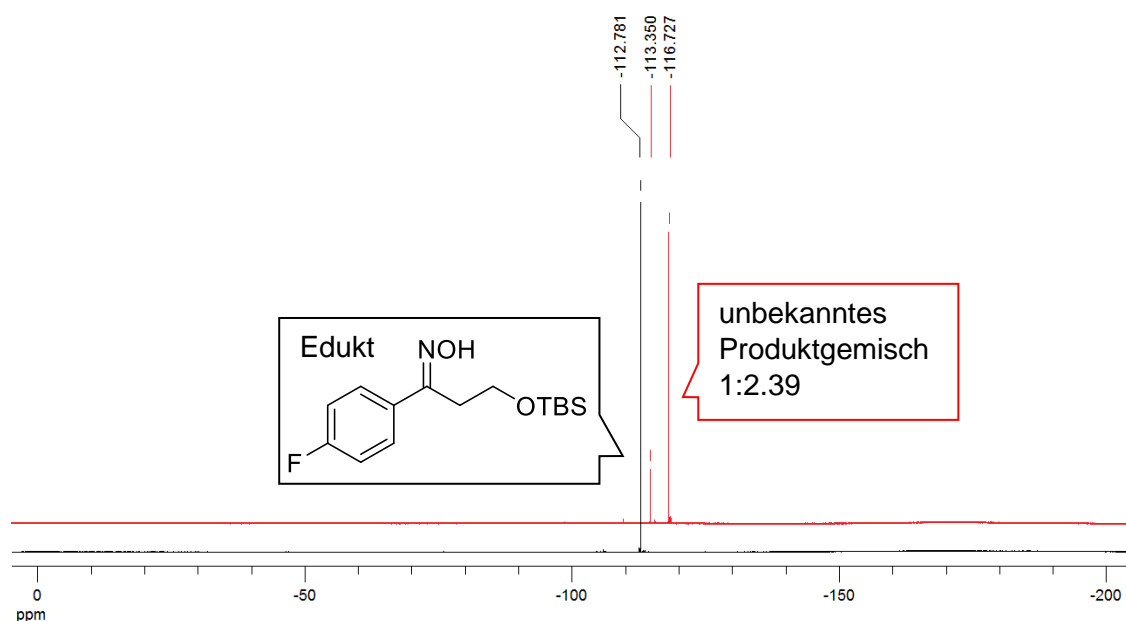
Da die Syntheseroute hier keine weiteren Erfolge brachte, wurde trotz schlechter Ausbeute das Keton **204** wieder aufgegriffen, um zunächst in der Synthese voranzuschreiten und zu einem späteren Zeitpunkt die Ausbeuten zu verbessern. So wurde das Keton **204** mit Hydroxylaminhydrochlorid unter den bewährten Bedingungen mit Natriumacetat in Methanol umgesetzt. Die Ausbeute von 48% ist moderat, jedoch ausreichend für erste Experimente.



**Schema 60.** Synthese des Oxims **203** ausgehend vom Keton **204**.

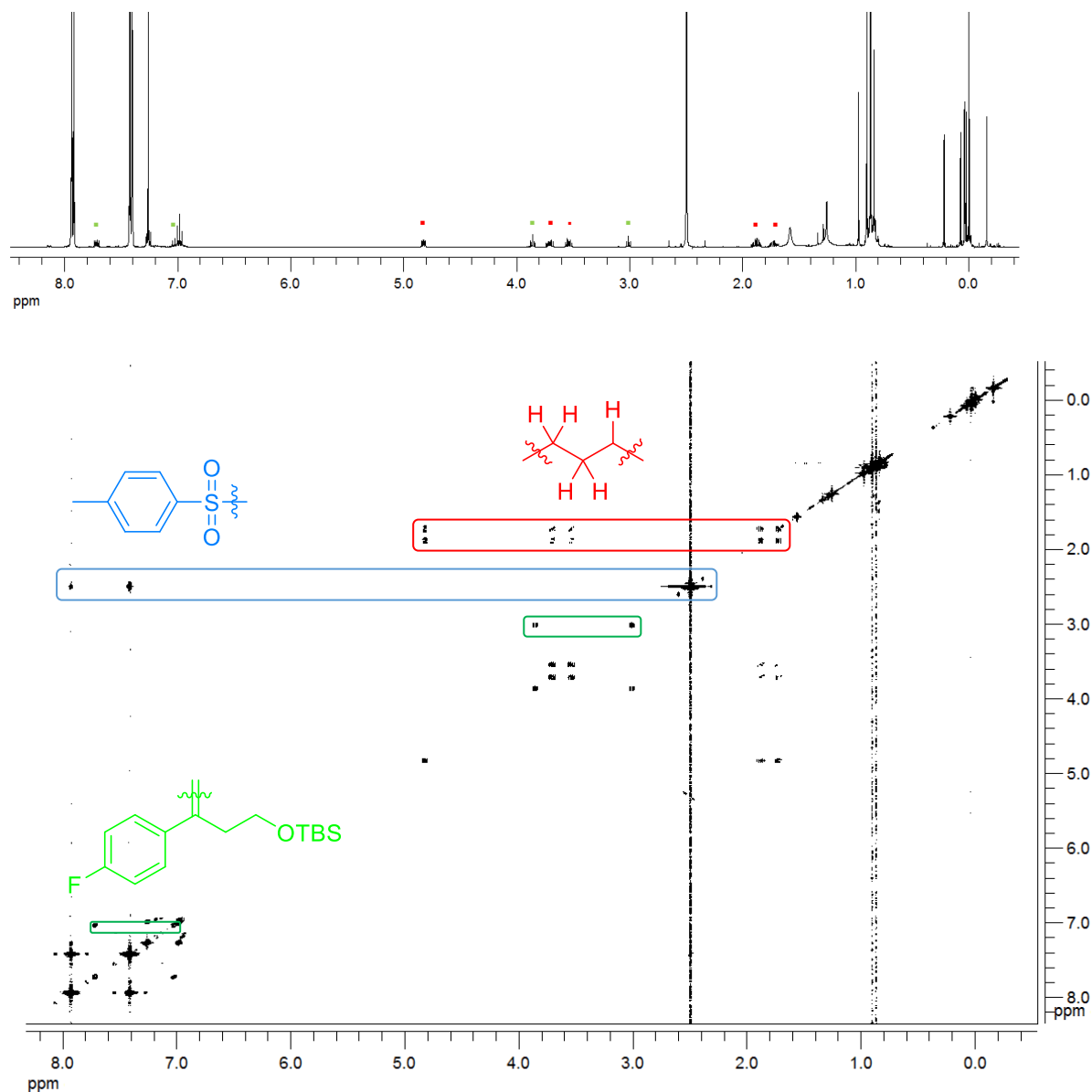
Die Tosylierung des Oxims **203** und die darauffolgende Diaziridin-Bildung sind die Schlüsselschritte in der Diazirin-Synthese. Da die Synthese des Tosyloxims bei dem 4-Methoxyanalogon erfolgreich verlief, wurde unter gleichen Bedingungen auch die Tosylierung des 4-Fluorderivats durchgeführt. Jedoch scheint der Substituent einen erheblichen Einfluss auf die Bildung des Tosyloxims zu haben.

Es konnte ein Produktgemisch in der Ausbeute von 24% isoliert werden. Die Auswertung der  $^{19}\text{F}$ -NMR-Daten ergab, dass die säulenchromatographische Abtrennung des Edukts **203** (28%, brsm) zwar erfolgreich war, jedoch der isolierte Spot ein Produktgemisch von zwei fluorierten Substanzen im Verhältnis 1:2.39 ist.



**Abbildung 36.**  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektren des Oxims **203** (schwarz), sowie eines unbekannten Produktgemischs (rot).

Die massenspektrometrische Untersuchung ergab  $m/z = 412.24997$   $[M+H]^+$  mit einer Abweichung  $<0.13$  ppm ( $0.00005$   $m/z$ ) eine berechnete Summenformel von  $C_{22}H_{39}ONFSSi$ . Die zweite Substanz hat eine Masse von  $m/z = 685.43574$   $[M+Na]^+$ , welche der Summenformel  $C_{27}H_{69}FN_3NaO_9S_2$  entsprechen könnte.

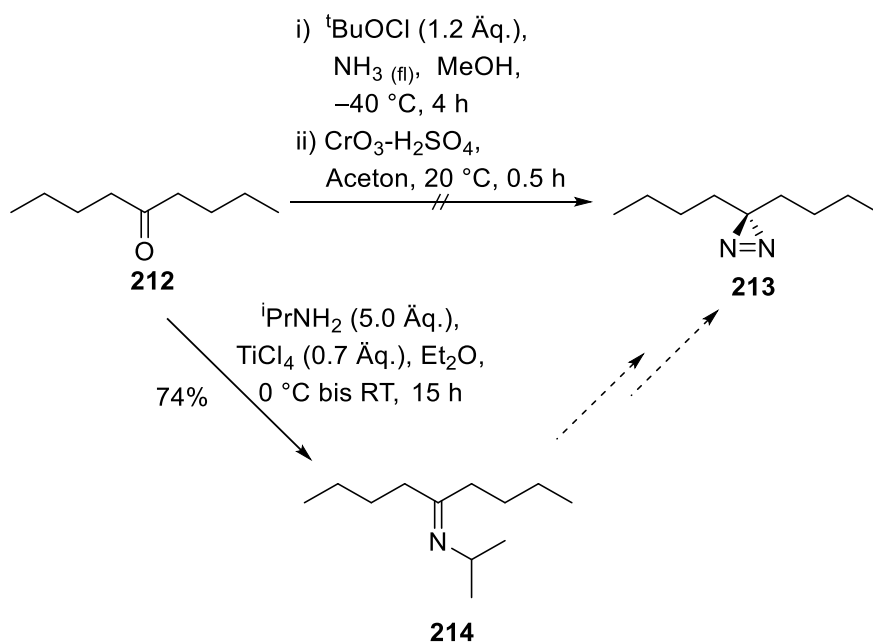


**Abbildung 37.**  $^1H$ - und COSY-NMR-Daten des unbekannten Produktgemischs aus dem Tosylierungsexperiment des freien Oxims **203**. Identifizierung von Teilstrukturen dreier Reaktionsprodukte.

Diesen Summenformeln können, ausgehend von den eingesetzten Reagenzien, keine sinnvollen Strukturformeln zugeordnet werden, sodass hieraus keine weiterführenden Erkenntnisse gewonnen werden konnten. Aus den 1D- und 2D-NMR-Daten können lediglich Fragmente der Produkte (grün und rot) identifiziert werden, sowie eine Teilstruktur der *p*-Toluolsulfonsäure (blau).

### 3.2.7 Diazirin Synthese über Imine

Statt ein Diazirin über ein Oxim zu generieren, kann dies auch über ein Imin erfolgen. In Anlehnung an das Geranylketon **176** wurde dafür zunächst 5-Nonan (**212**) als gesättigte Testverbindung genutzt. Basierend auf den Forschungsergebnissen von C. Walling et al.,<sup>[150]</sup> J. R. Knowles et al.<sup>[151]</sup> und M. S. Platz et al.<sup>[152]</sup> schien die Synthese eines Diazirins **213** nach diesen Berichten möglich. Dennoch konnte nicht in einem Fall das Diazirin **213** synthetisiert werden, auch wenn auf Grundlage der Forschungsergebnisse davon ausgegangen werden kann, dass diese Verbindung stabil genug ist, um analysiert zu werden.



**Schema 61.** Synthese eines Alkyl-Diazirins **213** ausgehend vom Keton **212**. Unter den Reaktionsbedingungen der Literatur konnte dies nicht reproduziert werden. Daher wurde in Anlehnung an Banert et al.<sup>[66]</sup> eine Studie zur Diazirin-Synthese via Imin **214** durchgef\u00fchrt.

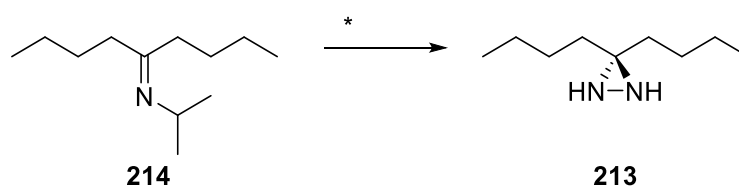
Auf der Suche nach einem neuen Zugang zu Vinyl-Diazirinen, r\u00fcckte die Synthese eines Diazirins \u00fcber ein Imin statt des Oxims in den Fokus dieser Arbeit. In der Literatur fiel dabei besonders eine Publikation von Banert et al. auf.<sup>[66]</sup>

Zun\u00e4chst wurde f\u00fcr diese Studie das Imin **214** aus dem Keton **212** in der Titantetrachlorid-vermittelten Substitution in der Ausbeute von 74% erhalten. In Tabelle 14 sind die Ergebnisse dieser Studie zusammengefasst.

[150] M. J. Mintz, C. Walling, *Org. Synth.* **1969**, 49, 9-12.

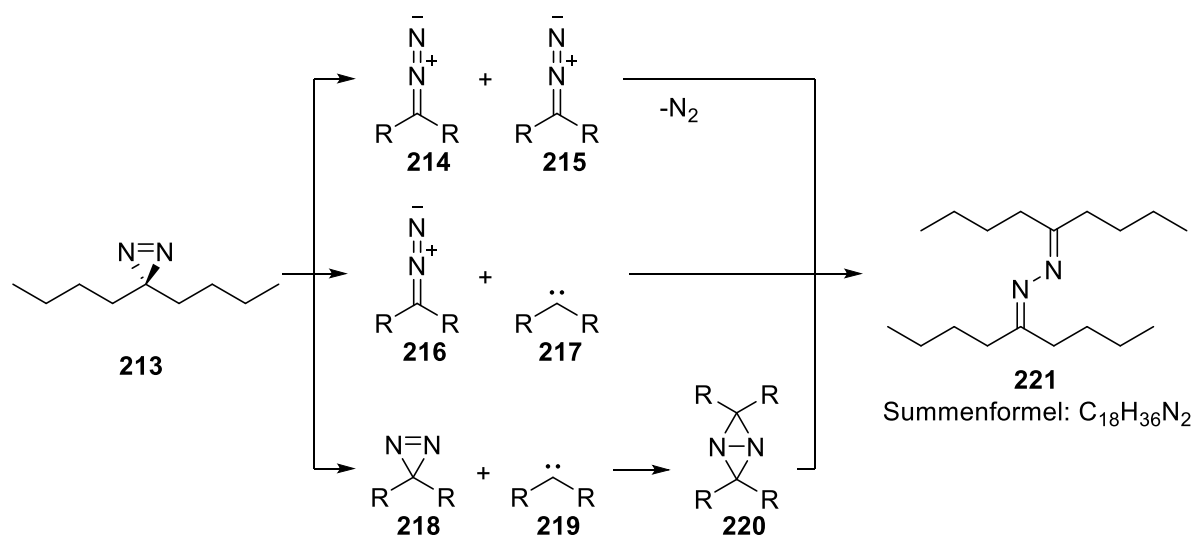
[151] H. Bayley, J. R. Knowles, *Biochemistry* **1980**, 19, 3883-3892.

[152] E. L. Tae, M. S. Platz, *Tetrahedron Letters* **1999**, 40, 2875-2878.

**Tabelle 14.** Studie zur Synthese von Alkyl-Diazirinen **213** via Imin **214**.

	*Reagenzien	Temperatur	Ergebnis
1	HOSA, NH <sub>3</sub> (fl), MeOH	–60 °C	Zersetzung nach Aufarbeitung
2	HOSA, LiNH <sub>2</sub> (5 Äq), NH <sub>3</sub> (fl), MeOH	–60 °C	vier Spots auf DC; 2 isoliert; Keton 23%
3	LiNH <sub>2</sub> (5 Äq), NH <sub>3</sub> (fl), MeOH	–60 °C	Edukt vollständig zurück
4	HOSA, LiNH <sub>2</sub> (5 Äq), NH <sub>3</sub> in MeOH	Raumtemp.	ein Spot; Masse m/z= 281.3
5	LiNH <sub>2</sub> (5 Äq), NH <sub>3</sub> in MeOH	Raumtemp.	Edukt vollständig zurück
6	HOSA, NH <sub>3</sub> in MeOH	Raumtemp.	Zersetzung nach Aufarbeitung
7	HOSA, LiNH <sub>2</sub> (5 Äq), Et <sub>2</sub> O in MeOH	Raumtemp.	1 Spot; wie Eintrag 4
8	HOSA, LiNH <sub>2</sub> (5 Äq), NH <sub>3</sub> in MeOH	60 °C	1 Spot; wie Eintrag 4

Die Einträge 1 und 6 zeigen, dass eine Umsetzung des Imins **214** mit HOSA in flüssigem Ammoniak in Methanol nicht erfolgreich ist. Zwar reagiert das Edukt **214** vollständig, jedoch kann nach der Aufarbeitung kein Produkt isoliert werden. Bei den Experimenten aus den Einträgen 3 und 5 fand weder bei –60 °C noch bei Raumtemperatur eine Reaktion statt, so dass das Edukt **214** vollständig zurückgewonnen wurde. Das Imin ist für einen Angriff des Lithiumamids nicht reaktiv genug. Die Sulfonsäure ist jedoch essentiell für die Umsetzung. Die Experimente 2, 4, 7 und 8 zeigten die besten Ergebnisse dieser Studie. Bei einer Reaktionstemperatur von –60 °C wurden per DC vier Spots detektiert. Nach der Aufarbeitung konnten zwei Produkte isoliert werden. Davon konnte eines aufgrund der geringen Menge (<1 mg) nicht identifiziert werden. Das zweite Produkt konnte interessanterweise als das Keton **212** identifiziert werden. Dies könnte möglicherweise auf eine Reaktion mit Wasser oder mit Sauerstoff zurückzuführen sein. Daher wurde bei den nachfolgenden Experimenten auf strikten Wasser- und Luftausschluss geachtet. Eine Wiederholung des Experiments 2 unter diesen Bedingungen zeigte jedoch keine Umsetzung des Edukts. Die Experimente 4, 7 und 8 lieferten alle das selbe Produkt der Masse m/z= 281.29532, welchem die Summenformel C<sub>18</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> zugeordnet werden kann.



**Schema 62.** Mögliche Mechanismen zur Bildung eines Azins **221** ausgehend vom Diazirin **213**.<sup>[153,146]</sup>

So kann diese Summenformel dem  $[\text{Azin}+\text{H}]^+$  **221** zugeordnet werden, welches indirekt auf eine erfolgreiche Bildung des Diazirins **213** hinweist. M. T. H. Liu et al. veröffentlichten hierzu eine Zusammenfassung der möglichen Bildungsmechanismen.<sup>[153]</sup> Zudem ist interessant, dass es in einem Temperaturbereich von 20 °C bis 60 °C gebildet wird. Allerdings kann dies nicht isoliert werden, sondern das Azin **221** wurde lediglich im Massenspektrometer detektiert. Weiterführende Experimente zur Isolierung des Diazirins **213** sollten also in einem Temperaturbereich zwischen –60 °C und 20 °C erfolgen, um diesen weiter eingrenzen zu können. Auch die Aufarbeitung sollte diesem Temperaturbereich angepasst werden, um möglicherweise das Diazirin **213** direkt isolieren zu können. Sollte dies gelingen, so könnten weitere Experimente mit Iminen die Forschung im Bereich der Vinyl-Diazirine vorantreiben.

[153] M. T. H. Liu, K. Ramakrishnan, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3139-3142.

## 4 Experimenteller Teil

### 4.1 Analytik, Geräte, Reagenzien und Arbeitsmethoden

#### Chemikalien und Synthesen

Die verwendeten Chemikalien wurden von den Firmen Aldrich, Acros, Fluka, ABCR, Honeywell und Merck in hoher Qualität bezogen und, soweit nicht anders vermerkt, ohne weitere Reinigung eingesetzt. Es wurde nach den üblichen Methoden der präparativen Organischen Chemie gearbeitet. Sofern nicht anders angegeben, wurden die Reaktionen ohne Schutzgas durchgeführt. Die verwendeten Lösungsmittel wurden nach den üblichen Vorschriften gereinigt und getrocknet oder in ähnlicher Qualität bezogen.<sup>[154]</sup> Für Reinigungsschritte wurden destillierte Lösungsmittel in technischer Qualität verwendet. Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf gereinigte Verbindungen.

**Mikrowellenreaktionen** wurden in der Labormikrowelle MLS START 1500 der Firma MLS GmbH (Leutkirch, Deutschland) in einem geschlossenen Reaktionsgefäß (ca. 20 mL QV-50-Druckbehälter) durchgeführt. Das Magnetron der Mikrowelle erzeugt kontinuierlich und fokussiert Mikrowellenstrahlen. Die Ausgangleistung kann zwischen 0-1200 W eingestellt werden. Die Reaktionstemperatur wird durch einen integrierten IR-Sensor kontrolliert.

#### Chromatographische Methoden

**Dünnschichtchromatographie** wurde an Kieselgel 60-Fertigkarten F<sub>254</sub> auf Aluminiumfolien der Firma Merck und Aluminiumoxid (Alox) POLYGRAM® ALOX N/UV<sub>254</sub> der Firma Macherey-Nagel verwendet. Der Nachweis der Substanzen erfolgte durch Fluoreszenz-löschung bei Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge  $\lambda = 366$  nm bei fluoreszierenden Verbindungen. Amidfunktionen wurden zusätzlich durch Eintauchen in eine Ninhydrin-Lösung (0.3 mg Ninhydrin, 100 mL *n*-BuOH, 3 mL Eisessig) und anschließendes Erhitzen nachgewiesen. Ungesättigte Verbindungen wurden anfärben mit Molybdätophosphorsäure (10proz.in Ethanol) sichtbar gemacht.

**Säulenchromatographie/Flashchromatographie** wurde an Geduran® Kieselgel der Firma Merck der Korngrößen 40-63  $\mu$ m, oder Aluminiumoxid (aktiviert, neutral) der Firma Acros Organics der Korngröße 50-200  $\mu$ m, mit Überdruck durchgeführt. Die Flashchromatographie wurde nach der Methode von W. C. Still durchgeführt.<sup>[155]</sup> Die verwendeten Eluenten sind jeweils angegeben.

[154] W. L. F. Armarego, D. D. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals* (4. Aufl.), Elsevier, **1996**.

[155] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.

## Analytische Methoden und Charakterisierung

**Schmelzpunkte** wurden mit dem Schmelzpunktgerät Büchi 530 bestimmt und sind nicht korrigiert.

**NMR-Spektren** wurden mit den Geräten Bruker DPX-200 (200.1 MHz für  $^1\text{H}$ , 50.3 MHz für  $^{13}\text{C}$ , 188.3 MHz für  $^{19}\text{F}$ ), Bruker AV II-300 (300.1 MHz für  $^1\text{H}$ , 75.5 MHz für  $^{13}\text{C}$ ), Bruker AV III-400 (400.4 MHz für  $^1\text{H}$ , 100.7 MHz für  $^{13}\text{C}$ , 376.3 MHz für  $^{19}\text{F}$ ), Bruker DRX-400 (400.1 MHz für  $^1\text{H}$ , 100.6 MHz für  $^{13}\text{C}$ , 376.3 MHz für  $^{19}\text{F}$ ) und Bruker AV II-600 (600.1 MHz für  $^1\text{H}$ , 150.9 MHz für  $^{13}\text{C}$ , 60.8 MHz für  $^{15}\text{N}$ ) jeweils bei 300 K aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen  $\delta$  sind in ppm relativ zum externen Standard Tetramethylsilan (TMS) oder zum internen Lösungsmittelstandard angegeben. Bei der  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektroskopie erfolgte die Referenzierung durch einen virtuellen internen Standard ( $\text{CFCl}_3$ ,  $\delta = 0$  ppm).

Die Zuordnung der Signale erfolgte aufgrund von  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -COSY-,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HSQC-,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HMBC- und  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -NOESY-Experimenten. Dazu wurden Teile des Grundgerüsts in Anlehnung an die IUPAC-Nomenklatur nummeriert. Die Multiplizitäten sind mit s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartett), und m (Multipllett) bezeichnet; verbreiterte Signale sind zusätzlich mit br (breit) gekennzeichnet. Die Kopplungskonstanten  $J$  sind in Hertz (Hz) angegeben. Die deuterierten Lösungsmittel wurden über die Firma Deutero GmbH erworben.

**IR-Spektren** wurden mit einem Bruker Tensor 27 Spektrometer mit der Methode Diamant-ATR aufgenommen. Die Schwingungsbanden sind als Wellenzahl  $\tilde{\nu}$  in  $\text{cm}^{-1}$  angegeben. Die Intensitäten wurden mit s (stark), m (mittel) und w (schwach) bezeichnet, verbreiterte Banden sind zusätzlich mit br (breit) gekennzeichnet.

**UV/Vis-Spektren** wurden mit einem Cary 100 Bio UV/VIS-Spektrometer der Firma Varian gemessen. Angegeben sind die Wellenlänge  $\lambda_{\text{max}}$  der Absorptionsmaxima in nm und in Klammern das Extinktionsmaximum  $\lg \epsilon$ .

**Massenspektren** wurden mit den Ionisierungsverfahren EI und ESI erhalten. EI-Messungen wurden an einem ThermoFinnigan MAT (MAT95 und MAT95XL) Spektrometer durchgeführt. Die Messungen wurden bei einer Quellentemperatur von 180 °C und einer Elektronenenergie von 70 eV durchgeführt. ESI-Messungen wurden an einem Finnigan (MAT95XLT) Spektrometer und an einem ThermoFisher Scientific (LTQ-Orbitrap Velos) Spektrometer durchgeführt. Als Lösungsmittel wurde MeOH ( $c = 50 \mu\text{g/mL}$  versetzt mit 0.1 mg/mL Tetradecyltrimethylammoniumbromid) bei einer Flussrate von etwa 1  $\mu\text{L/min}$  verwendet.

Die TLC-MS-Messungen wurden mit dem Expression CMS der Firma Advion mit einem CAMAG TLC-MS-Interface in einem Bereich von 100 u bis 2000 u durchführt. Dabei betrugen im positiven und negativen Modus die Kapillarenspannung 2.0 kV und die Quellentemperatur

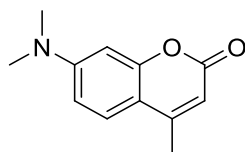


250 °C. Als Lösungsmittel wurden Methanol mit 0.1% Essigsäure bei einer Flussrate von 0.1 mL/min verwendet. Die Kalibrierung des Geräts erfolgte durch die Agilent Tune-Mix, welcher auf vier Referenzsubstanzen im Massenbereich von 100 u bis 2000 u basiert.

Angegeben sind die Massenzahlen  $m/z$  in u, die relativen Intensitäten in % und teilweise die Fragmentierung. Aus den Isotopenmustern der Massenspektren werden die häufigsten Isotope aufgelistet. Bei hochaufgelösten Massen sind zusätzlich die Summenformel und die berechnete Masse des Moleküliions angegeben.

## 4.2 Arbeitsvorschriften zur Synthese des Cumarin-Psammaplin A 45

### 7-Dimethylamino-4-methylcumarin (122a)



Unter Schutzgas wurden 3-Dimethylaminophenol (2.000 g, 14.58 mmol, 1.0 Äq.), Ethylacetoacetat (2.087 g, 16.04 mmol, 1.1 Äq.) und Zinkchlorid (4.372 g, 32.07 mmol, 2.2 Äq.) in trockenem Ethanol-Chloroform (6:1) 6 h unter Rückfluss erhitzt. Nachdem die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt war, wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in Chloroform (150 mL) gelöst und dreimal mit Wasser (60 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und anschließend am Rotationsverdampfer das Lösungsmittel entfernt. Dann wurde aus Ethanol/Wasser (10:1) umkristallisiert und das Produkt **122a** (1.334 g, 6.56 mmol, 45%) als violetter Feststoff erhalten.

**Schmp.:** 134 °C.

**DC** [Kieselgel, Petrolether/Aceton (7:3)]:  $R_f$  = 0.51.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.40 (d,  $^3J_{\text{HH}}$  = 8.9 Hz, 1H, 5-*H*), 6.61 (dd,  $^3J_{\text{HH}}$  = 8.9 Hz,  $^4J_{\text{HH}}$  = 2.6 Hz, 1H, 6-*H*), 6.50 (d,  $^4J_{\text{HH}}$  = 2.6 Hz, 1H, 8-*H*), 5.96 (q,  $^4J_{\text{HH}}$  = 1.1 Hz, 1H, 3-*H*), 3.04 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.34 (d,  $^4J_{\text{HH}}$  = 1.2 Hz, 3H, C-4- $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 162.1 (C-2), 155.6 (C-8a), 152.9 (C-4), 152.8 (C-7), 125.2 (C-5), 109.6 (C-4a), 109.3 (C-3), 108.7 (C-6), 98.2 (C-8), 40.1 ( $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 18.4 (C-4- $\text{CH}_3$ ).

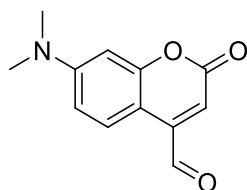
**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 203 [ $\text{M}]^+$  (100), 175 (48), 159 (11), 146 (6), 131 (6), 103 (4), 87 (10), 77 (6), 69 (4), 57 (4), 43.9 (13).

**UV/VIS** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 363 (4.44).

**IR** (Diamant-ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3386 (w), 3072 (w), 2989-2810 (m), 1704 (s), 1601 (s), 1530 (m), 1482 (m), 1444 (m), 1396 (s), 1370 (m), 1276 (m), 1248 (m), 1160 (m), 1148 (m), 1066 (m), 1039 (m), 987 (m), 929 (m), 857 (s), 843 (s), 790 (s), 748 (m), 709 (m), 669 (m), 636 (m), 583 (m), 547 (m).

**HREIMS:** ber. für  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2^+$  203.09408,

gef. 203.09408.

**7-Dimethylamino-4-formylcumarin (123a)**

In einem 100 mL-Zweihalskolben wurden 7-Dimethylamino-4-methylcumarin (1 g, 4.92 mmol, 1.0 Äq.) und Selendioxid (601 mg, 5.41 mmol, 1.1 Äq.) vorgelegt. Dann wurde 1,4-Dioxan (20 mL) zugegeben und 5 h unter Rückfluss erhitzt. Nachdem die Mischung auf Raumtemperatur abgekühlt war, wurde diese filtriert und mit Dichlormethan (75 mL) gewaschen. Dann wurde Seesand (ca. 15 g) in die Lösung gegeben und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Das auf Seesand aufgezogene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (DCM/PE/TEA 3:1:0.01) gereinigt. Das Produkt **123a** (768 mg, 3.54 mmol, 72%) wurde als roter Feststoff erhalten.

**Schmp.:** 165 °C

**DC** [Kieselgel, DCM/PE/TEA (3:1:0.01)]:  $R_f$  = 0.15.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 10.04 (s, 1H, CHO), 8.34 (d,  $^3J_{\text{HH}}$  = 9.1 Hz, 1H, 5-H), 6.66 (dd,  $^3J_{\text{HH}}$  = 9.2 Hz,  $^4J_{\text{HH}}$  = 2.6 Hz, 1H, 6-H), 6.54 (d,  $^4J_{\text{HH}}$  = 2.6 Hz, 1H, 8-H), 6.50 (s, 1H, 3-H), 3.09 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 192.4 (CHO), 161.8 (C-2), 157.0 (C-8a), 153.2 (C-7), 126.8 (C-5), 118.1 (C-3), 109.8 (C-6), 98.1 (C-8), 40.0 ( $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ).

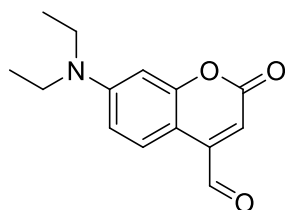
**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 217 [ $\text{M}$ ]<sup>+</sup> (100), 203 (22), 188 (35), 175 (12), 161 (19), 145 (2), 132 (8), 117 (3), 103 (3), 89 (9), 77 (4), 63 (5), 51 (2), 44 (11).

**UV/VIS** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 273 (6.64).

**IR** (Diamant-ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3376 (w), 3058 (w), 2920-2685 (m), 1727 (s), 1699 (s), 1615 (s), 1583 (s), 1520 (m), 1482 (m), 1422 (m), 1386 (m), 1367 (m), 1274 (m), 1245 (m), 1154 (m), 1048 (s), 922 (m), 889 (w), 853 (m), 833 (m), 795 (m), 756 (m), 735 (m), 702 (m), 643 (m).

**HREIMS:** ber. für  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_3^+$  217.07334,

gef. 217.07364.

**7-Diethylamino-4-formylcumarin (123b)**

Nach der Literatur:<sup>[107,108]</sup> Unter Schutzgas wurden 7-Diethylamino-4-methylcumarin (1000 mg, 4.33 mmol, 1.0 Äq.) und Selendioxid vorgelegt. Dann wurde Xylol (10 mL) zugegeben und 12 h unter Rückfluss erhitzt. Nachdem die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt war, wurde diese über Celite 545 filtriert und mit Chloroform gewaschen. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 15:1) gereinigt, sodass das Produkt **123b** (301 mg, 1.23 mmol, 28%) als oranger Feststoff erhalten wurde.

Nach der Arbeitsvorschrift zum 7-Dimethylamino-4-formylcumarin (**123a**) wurde eine Ausbeute von 57% erreicht.

**Schmp.:** 87 °C.

**DC** [Kieselgel, Chloroform/Methanol (15:1)]:  $R_f$  = 0.55.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10.03 (s, 1H, C(=O)H), 8.30 (d,  $^3J_{HH}$  = 9.2 Hz, 1H, 5-H), 6.63 (dd,  $^3J_{HH}$  = 9.2 Hz,  $^4J_{HH}$  = 2.7 Hz, 1H, 6-H), 6.52 (d,  $^4J_{HH}$  = 2.6 Hz, 1H, 8-H), 6.45 (s, 1H, 3-H), 3.43 (q,  $^3J_{HH}$  = 7.1 Hz, 4H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.22 (t,  $^3J_{HH}$  = 7.1 Hz, 6H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 192.5 (C(=O)H), 161.8 (C-2), 157.4 (C-8a), 151.0 (C-7), 143.9 (C-4), 127.0 (C-5), 117.3 (C-3), 109.5 (C-6), 103.7 (C-4a), 97.6 (C-8), 44.8 (N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 12.4 (N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 245 [M]<sup>+</sup> (32), 230 (100), 202 (22), 174 (8), 146 (6), 118 (3), 104 (3), 89 (4), 77 (3), 63 (2), 44 (22).

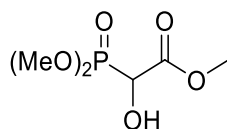
**UV/VIS** (CHCl<sub>3</sub>):  $\lambda_{max}$  (log  $\epsilon$ ) = 278 (4.34).

**IR** (Diamant-ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3373 (w), 3061 (w), 2975-2872 (m), 1725 (s), 1698 (s), 1610 (s), 1584 (s), 1518 (m), 1484 (m), 1426 (m), 1408 (m), 1377 (m), 1350 (m), 1294 (m), 1267 (m), 1226 (m), 1195 (m), 1142 (m), 1078 (m), 1051 (s), 1011 (m), 898 (mm), 854 (m), 832 (m), 798 (m), 777 (m), 730 (m), 701 (m), 639 (m), 539 (m).

**HREIMS:** ber. für  $C_{14}H_{15}NO_3^+$  245.10464,

gef. 245.10462.

**Methyl-2-(dimethyloxyphosphoryl)-2-hydroxyacetat (222)**<sup>[40]</sup>



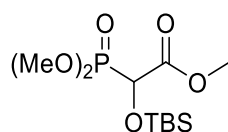
In einem Rundkolben wurde L-Dimethyltartrat (7.26 g, 42.78 mmol, 1.00 Äq.) in THF/Diethylether (60 mL, 2:1) gelöst und mittels Eisbad auf 0 °C gekühlt. Zu dieser Lösung wurde portionsweise  $H_5IO_6$  (10.72 g, 47.06 mmol, 1.10 Äq.) zugegeben und zunächst 1 h bei 0 °C, dann 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit Diethylether (40 mL) verdünnt und filtriert. Nachdem die Lösung über Magnesiumsulfat und Kaliumcarbonat getrocknet wurde, wurde das Lösungsmittel mittels Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung direkt weiter verwendet.

In einem Zweihalskolben mit Wasserabscheider und Rückflusskühler wurden das Rohprodukt (5.8 g, 54.72 mmol, 1.00 Äq.) und *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat (94 mg, 0.55 mmol, 0.01 Äq.) in Benzol (40 mL) gelöst. Dann wurde Dimethylphosphit (5.00 mL, 54.02 mmol, 1.01 Äq.) hinzugegeben und so lange unter Rückfluss erhitzt bis kein Wasser mehr abgeschieden wurde. Dann wurde nochmals Dimethylphosphit (0.52 mL, 5.62 mmol, 0.08 Äq.) zugegeben und 1 h unter Rückfluss erhitzt. Nachdem die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt war, wurde das Lösungsmittel mittels Rotationsverdampfer entfernt. Das ölige Rohprodukt wurde mit wenige Tropfen Diethylether versetzt und bei -18 °C auskristallisiert. Anschließend wurde nach dem Absaugen über einen Büchnertrichter das Produkt **222** (3.96 g, 20.04 mmol) als farbloser Feststoff erhalten in einer Ausbeute von 47% über zwei Stufen.

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 4.66 (d,  $^2J_{H,P}$  = 16.5 Hz, 1H, CH), 3.91 (d,  $^3J_{H,P}$  = 2.5 Hz, 3H,  $POCH_3$ ), 3.88 (s, 3H,  $C(=O)OCH_3$ ), 3.87 (s, br, OH), 3.85 (d,  $^3J_{H,P}$  = 2.5 Hz, 3H,  $POCH_3$ ).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 170.1 (d,  $^2J_{C,P}$  = 2.1 Hz, 1C,  $C(=O)OCH_3$ ), 69.1 (d,  $^1J_{C,P}$  = 156.0 Hz, 1H, CHOH), 55.1 (d,  $^2J_{C,P}$  = 6.9 Hz, 1C,  $POCH_3$ ), 54.8 (d,  $^2J_{C,P}$  = 6.9 Hz, 1C,  $POCH_3$ ), 53.9 ( $C(=O)OCH_3$ ).

**<sup>31</sup>P-NMR** (81 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 18.99.

**Methyl-2-(dimethoxyphosphoryl)-2-*tert*-butyldimethylsilyloxyacetat (73)**<sup>[40]</sup>

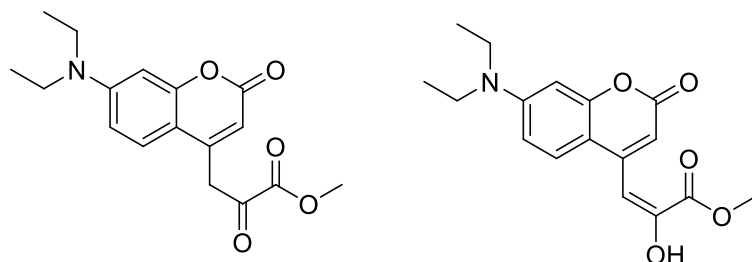
In einem Schlenkkolben wurde unter Argon Methyl-2-(dimethoxyphosphoryl)-2-hydroxyacetat (**222**, 3.96 g, 20.04 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem THF (75 mL) gelöst. Nachdem Pyridin (7.10 mL, 87.99 mmol, 4.40 Äq.) zugetropft wurde, wurde portionsweise Silbernitrat (4.08 g, 24.02 mmol, 1.20 Äq.) zur Reaktionsmischung gegeben. Die Reaktionsmischung rührte 10 min bei Raumtemperatur. Dann wurde TBSCl (3.9 g, 25.99 mmol, 1.30 Äq.) zur Reaktionsmischung gegeben und weitere 22 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde filtriert und mit Diethylether verdünnt. Anschließend wurde mit 0.1 N HCl (160 mL), dest. Wasser (160 mL), ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (160 mL) und nochmals mit dest. Wasser (160 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel mittels Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel [PE/EtOAc (1:1→4:1)] gereinigt. Das Produkt **73** (2.17 g, 6.95 mmol) wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 35% erhalten.

**DC** [Kieselgel, PE/EtOAc (4:1)]:  $R_f = 0.27$ .

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 4.65 (d,  $^2J_{H,P} = 18.2$  Hz, 1H, PCH), 3.87 (d, 3H,  $J_{H,P} = 2.9$  Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.82 (s, 6H, P(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.93 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.12 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 168.8 (d,  $^2J_{C,P} = 2.7$  Hz, 1C, C(=O)OCH<sub>3</sub>), 70.4 (d,  $^1J_{C,P} = 162.3$  Hz, 1C, CH), 54.1 (d,  $^2J_{C,P} = 6.8$  Hz, 2C, P(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 52.6 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 25.4 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.3 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -5.5 (SiCH<sub>3</sub>), -5.6 (SiCH<sub>3</sub>).

**<sup>31</sup>P-NMR** (81 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 18.47.

**Methyl-3-(7-(diethylamino)-2-oxo-2H-chromen-4-yl)-2-oxopropanoat (129b) und Methyl-3-(7-(diethylamino)-2-oxo-2H-chromen-4-yl)-2-hydroxyacrylat (130)**

In einem 25 mL-Zweihalskolben wurde unter Schutzgas Natriumhydrid (10 mg, 0.408 mmol, 2.0 Äq., 60% in Öl) dreimal mit Toluol (je 5 mL) gewaschen. Dann wird das Natriumhydrid mit Toluol (10 mL) überschichtet und auf 0 °C unter Rühren gekühlt. Das Phosphonat **73** (70 mg, 0.224 mmol, 1.1 Äq.) wurde unter Stickstoff in Toluol (2 mL) gelöst und langsam zur Natriumhydridsuspension gegeben. Nachdem die Reaktionsmischung 45 min gerührt wurde, wurde 7-Diethylamino-4-formylcumarin (50 mg, 0.204 mmol, 1.0 Äq.) in Toluol (2 mL) bei 0 °C zugetropft und 2.5 h bei 0 °C, anschließend 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde mit Wasser (10 mL) versetzt und mit Ethylacetat (50 mL) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 15:1) gereinigt. Das Produktgemisch (42 mg, 0.132 mmol, 64%) konnte als oranger Feststoff erhalten werden.

**Charakterisierung von Methyl-3-(7-(diethylamino)-2-oxo-2H-chromen-4-yl)-2-oxopropanoat (129b):**

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.17 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.1 Hz, 1H, 5-H), 6.49 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9.1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.6 Hz, 1H, 6-H), 6.43 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.6 Hz, 1H, 8-H), 5.91 (s, 1H, 3-H), 4.12 (s, 2H, C-4-CH<sub>2</sub>), 3.84 (s, 3H, C(=O)OCH<sub>3</sub>), 3.33 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 4H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.13 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 6H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

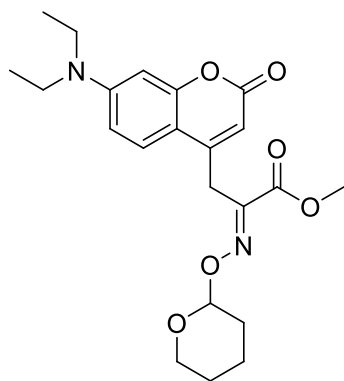
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 188.8 (C(=O)C(=O)OMe), 161.5 (C-2), 160.7 (C(=O)OMe), 156.4 (C-8a), 150.8 (C-7), 145.7 (C-4), 125.6 (C-5), 110.9 (C-3), 108.8 (C-6), 107.7 (C-4a), 97.7 (C-8), 53.5 (C(=O)CH<sub>3</sub>), 44.7 (N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 41.9 (C-4-CH<sub>2</sub>), 12.4 (N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**Charakterisierung von Methyl-3-(7-(diethylamino)-2-oxo-2H-chromen-4-yl)-2-hydroxyacrylat (130):**

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.48 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 9.1$  Hz, 1H, 5-*H*), 7.29 (s, br, 1H, OH), 6.85 (s, 1H, 3-*H*), 6.62 (s, 1H, C-4-*CH*), 6.52 (dd,  $^3J_{\text{HH}} = 9.0$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 2.6$  Hz, 1H, 6-*H*), 6.45 (d,  $^4J_{\text{HH}} = 2.6$  Hz, 1H, 8-*H*), 3.91 (s, 3H, C(=O)OCH<sub>3</sub>), 3.34 (q,  $^3J_{\text{HH}} = 7.0$  Hz, 4H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.14 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Hz, 6H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 165.3 (C(=O)OMe), 162.9 (C-2), 156.3 (C-8a), 150.4 (C-7), 145.3 (C-4), 145.0 (COHC(=O)OMe), 124.9 (C-5), 109.4 (C-3), 108.5 (C-6), 107.5 (C-4a), 101.3 (C-4-CH<sub>2</sub>), 98.2 (C-8), 53.9 (C(=O)OCH<sub>3</sub>), 44.8 (N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 12.5 (N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**(*E*)-Methyl-3-(7-(diethylamino)-2-oxo-2*H*-chromen-4-yl)-2-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxyimino)propansäureester (131c)**



In einem 10 mL-Zweihalskolben wurde unter Stickstoff Methyl-3-(7-(diethylamino)-2-oxo-2*H*-chromen-4-yl)-2-oxopropanoat (23 mg, 0.073 mmol, 1.0 Äq.) in Ethanol-Chloroform (4:1; 2.5 mL) gelöst. Parallel wurde O-(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)hydroxylamin (21 mg, 0.181 mmol, 2.5 Äq.) in Ethanol (1.5 mL) gelöst und dann langsam zum gelösten Keton gegeben. Nachdem die Reaktionsmischung 4 d bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (DCM/MeOH/NEt<sub>3</sub> 200:1:2) gereinigt und das Produkt **131c** (4 mg, 9.61  $\mu$ mol, 13%) als gelber Feststoff erhalten.

**DC** [Kieselgel, DCM/Methanol/TEA (200:1:2)]:  $R_f = 0.25$ .

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.50 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 9.0$  Hz, 1H, 5-*H*), 6.60 (dd,  $^3J_{\text{HH}} = 9.0$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 2.5$  Hz, 1H, 6-*H*), 6.50 (d,  $^4J_{\text{HH}} = 2.4$  Hz, 1H, 8-*H*), 5.86 (s, 1H, 3-*H*), 5.50 (dd,  $^3J_{\text{HH}} = 3.6$  Hz, 1H, NOCH), 4.09 (d,  $^2J_{\text{HH}} = 15.4$  Hz, 1H, C-4-CH<sub>2</sub>), 4.01 (d,  $^2J_{\text{HH}} = 15.4$  Hz, 1H, C-4-CH<sub>2</sub>), 3.87 (s, 3H, C(=O)CH<sub>3</sub>), 3.76-3.65 (m, 2H, NOCHOCH<sub>2</sub>), 3.42 (q,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Hz, 4H,



$\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ , 1.84-1.74 (m, 2H,  $\text{NOCHCH}_2$ ), 1.70-1.60 (m, 4H,  $\text{COCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.21 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Hz, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ).

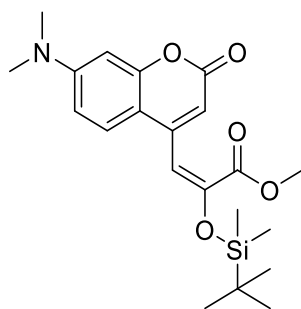
**$^{13}\text{C}$ -NMR** (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 169.0 ( $\text{C}(\text{=O})\text{OCH}_3$ ), 163.6 (C-2), 156.2 (C-8a), 150.6 (C-7), 150.1 (C-4), 148.9 ( $\text{N}=\text{CC}(\text{=O})$ ), 125.3 (C-5), 108.5 (C-6), 108.0 (C-3), 107.9 (C-4a), 102.3 ( $\text{NOCHO}$ ), 97.8 (C-8), 62.9 ( $\text{NOCHOCH}_2$ ), 53.2 ( $\text{C}(\text{=O})\text{OCH}_3$ ), 44.8 ( $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 28.4 ( $\text{NOCHCH}_2$ ), 27.8 (C-4- $\text{CH}_2$ ), 25.5 ( $\text{NOCHOCH}_2\text{CH}_2$ ), 19.1 ( $\text{NOCHCH}_2\text{CH}_2$ ), 12.4 ( $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 343 [ $\text{M}-\text{NEt}_2$ ] $^+$  (2), 297 (4), 255 (100), 227 (7), 217 (4), 183 (4), 167 (90), 153 (2), 137 (5), 121 (4), 89 (47), 83 (25), 73 (14), 59 (12), 47 (5).

**UV/VIS** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 381 (6.78).

**IR** (Diamant-ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2954-2857 (m), 1716 (s), 1598 (s), 1527 (m), 1439 (m), 1416 (m), 1377 (m), 1355 (m), 1267 (m), 1224 (m), 1200 (m), 1137 (m), 1037 (s), 976 (m), 957 (m), 923 (m), 899 (m), 839 (s), 784 (m), 745 (m), 701 (w), 665 (w), 588 (w).

**2-((*Tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-(7-(dimethylamino)-2-oxo-2*H*-chromen-4-yl)propansäuremethylester (127a)**



In einem 25 mL-Zweihalskolben wurde unter Schutzgas Diisopropylamin (440  $\mu\text{L}$ , 3.14 mmol, 1.5 Äq.) in trockenem THF vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Dann wurde tropfenweise *n*-Butyllithium (1.96 mL, 3.14 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben und 10 min bei 0 °C, dann bei –78 °C gerührt. Das Phosphonat **73** (650 mg, 2.09 mmol, 1.0 Äq.) wurde unter Stickstoff in THF (2 mL) gelöst und langsam zur LDA-Lösung gegeben. Nachdem die Reaktionsmischung 45 min bei –78 °C gerührt wurde, wurde 7-Dimethylamino-4-formylcumarin (**123a**, 50 mg, 0.204 mmol, 1.0 Äq.) in THF (2 mL) bei –78 °C zu getropft und 4 h bei –78 °C gerührt, anschließend über Nacht auf Raumtemperatur auftauen lassen. Das Produkt **127a** (550 mg,

1.36 mmol) konnte durch filtrieren, nachwaschen mit THF und trocknen im Hochvakuum als gelber Feststoff in der Ausbeute von 68% erhalten werden.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.55 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=9.4 Hz, 1H, 5-*H*), 7.31 (s, 1H, C4-CH<sub>2</sub>), 6.66 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=9.0 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub>=2.7 Hz, 1H, 6-*H*), 6.41 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub>=2.6 Hz, 1H, 8-*H*), 5.92 (s, 1H, 3-*H*), 3.68 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.00 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.83 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.16 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 168.3 (C(=O)OMe), 167.4 (C<sub>q</sub>-OSi), 162.8 (C-2), 155.4 (C-8a), 151.5 (C-7), 150.2 (C-4), 123.7 (C-5), 108.8 (C-4a), 107.9 (C-6), 98.2 (C-8), 93.2 (C-4-CH), 85.8 (C-3), 51.1 (C(=O)CH<sub>3</sub>), 39.8 (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.7 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.0 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -5.3 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 209 (3.40).

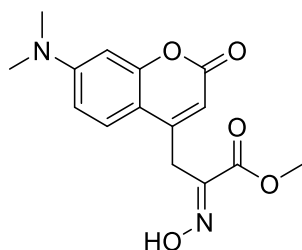
**IR** (Diamant-ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3367 (w), 3088 (w), 2947 (w), 2851 (w), 1692 (m), 1661 (m), 1611 (m), 1547 (s), 1530 (m), 1506 (m), 1436 (m), 1376 (m), 1354 (m), 1284 (m), 1264 (m), 1218 (s), 1184 (m), 1153 (m), 1124 (m), 1103 (m), 1039 (s), 1004 (m), 972 (m), 906 (m), 884 (m), 865 (m), 819 (s), 769 (m), 721 (m), 673 (m), 575 (m), 547 (m).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 288 (100) [M-H-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sup>-</sup>, 312 (44) [M-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>+Na]<sup>+</sup>, 601 (72) [2(M-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>+Na)]<sup>+</sup>.

**HREIMS**: ber. für [C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub>Na]<sup>+</sup> 312.08479,

gef. 312.08431.

**(*E*)-Methyl-3-(7-(dimethylamino)-2-oxo-2*H*-chromen-4-yl)-2-(hydroxyimino)-propansäureester (131a)**



In einem 25 mL-Zweihalskolben wurde unter Schutzgas der silylierte Ester **127a** (50 mg, 0.124 mmol, 1.0 Äq.) in Methanol (3 mL) gelöst. Dann wurde Triethylamintrihydrofluorid (34  $\mu$ L, 0.211 mmol, 1.7 Äq.) zu getropft und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde Hydroxylaminhydrochlorid (15 mg, 0.211 mmol, 1.7 Äq.) zugegeben und 15 h bei

Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde anschließend am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen. Die organische Phase wurde zweimal mit Wasser und einmal mit wenig gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt **131a** (30 mg, 0.099 mmol) wurde als oranger Feststoff in der Ausbeute von 80% erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.86 (s, 1H, NOH), 7.64 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 9.0 Hz, 1H, 5-*H*), 6.75 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 9.1 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>HH</sub> = 2.6 Hz, 1H, 6-*H*), 6.67 (d, <sup>4</sup>*J*<sub>HH</sub> = 2.6 Hz, 1H, 8-*H*), 5.57 (s, 1H, 3-*H*), 3.96 (s, 2H, C-4CH<sub>2</sub>), 3.74 (s, 3H, C(=O)OCH<sub>3</sub>), 3.03 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 163.7 (C(=O)OMe), 160.5 (C-2), 155.2 (C-8a), 152.8 (C-7), 151.3 (C-4), 147.0 (C=NOH), 125.5 (C-5), 109.1 (C-6), 107.5 (C-4a), 106.6 (C-3), 97.4 (C-8), 52.4 (C(=O)OCH<sub>3</sub>), 39.6 (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.7 (C-4-CH<sub>2</sub>).

**UV/VIS** (CHCl<sub>3</sub>):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 368 (4.26).

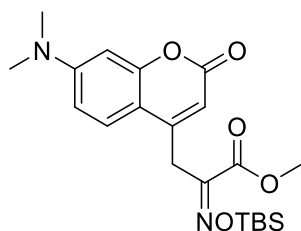
**IR** (Diamant-ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3143-2860 (m), 1715 (m), 1673 (m), 1605 (s), 1526 (m), 1485 (m), 1446 (m), 1405 (s), 1374 (m), 1337 (m), 1295 (m), 1258 (m), 1204 (m), 1169 (m), 1124 (s), 1068 (m), 1037 (m), 997 (s), 879 (m), 850 (m), 819 (s), 798 (s), 743 (m), 725 (m), 698 (m), 670 (m), 641 (m), 587 (m).

**MS** (ESI): *m/z* (%) = 327 (79) [M+Na]<sup>+</sup>, 631 (100) [2M+Na]<sup>+</sup>, 935 (41) [3M+Na]<sup>+</sup>, 1239 (3) [4M+Na]<sup>+</sup>.

**HREIMS**: ber. für C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Na<sup>+</sup> 327.09569,

gef. 327.09526.

**Methyl-2-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)imino)-3-(7-(dimethylamino)-2-oxo-2*H*-chromen-4-yl)propansäureester (131i)**



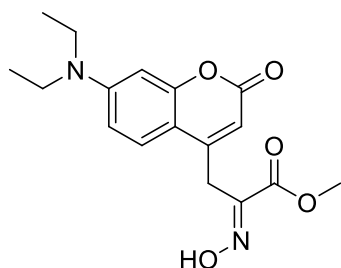
Unter Argon wurden das Oxim **131a** (100 mg, 0.33 mmol, 1.0 Äq.) und DIPEA (83.8  $\mu$ L, 0.49 mmol, 1.5 Äq.) in DCM (15 mL) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Dann wurde TBSOTf

(227  $\mu\text{L}$ , 0.99 mmol, 3.0 Äq.) zugetropft und 30 min bei 0 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde bei 0 °C mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (10 mL) versetzt und anschließend mit Ethylacetat (50 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Zitronensäure (10%ig), ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt worden ist, konnte das Produkt **131i** (138 mg, 0.33 mmol) in der Ausbeute von 98% ohne Verunreinigungen erhalten werden.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.53 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 9.0$  Hz, 1H, 5-*H*), 6.61 (dd,  $^3J_{\text{HH}} = 9.0$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 2.6$  Hz, 1H, 6-*H*), 6.51 (d,  $^4J_{\text{HH}} = 2.6$  Hz, 1H, 8-*H*), 5.83 (t,  $^4J_{\text{HH}} = 1.0$  Hz, 1H, 3-*H*), 4.02 (d,  $^4J_{\text{HH}} = 1.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.83 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.05 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.90 (s, 9H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.24 (s, 6H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 164 ( $\text{C}=\text{O}$ ) $\text{OCH}_3$ ), 161.8 (C-2), 155.8 (C-8a), 152.9 (C-7), 152.5 (C=N), 150.5 (C-4a), 125.1 (C-8), 108.8 (C-6), 108.7 (C-3), 98.4 (C-5), 52.8 ( $\text{C}=\text{O}=\text{CH}_3$ ), 40.1 ( $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 27.3 ( $\text{CH}_2$ ), 25.8 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.0 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), -5.3 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ).

**(*E*)-Methyl-3-(7-(diethylamino)-2-oxo-2*H*-chromen-4-yl)-2-(hydroxyimino)-propansäureester (**131b**)**



In einem 25 mL-Zweihalskolben wurde unter Schutzgas Methyl-3-(7-(diethylamino)-2-oxo-2*H*-chromen-4-yl)-2-oxopropansäureester **129b** (10 mg, 0.032 mmol, 1.0 Äq.) in Pyridin (2 mL) gelöst. Dann wurde Hydroxylaminhydrochlorid (8 mg, 0.128 mmol, 4.0 Äq.) zugegeben und 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde anschließend am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in Chloroform aufgenommen. Die Lösung wurde filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Dieser Vorgang wurde mehrmals wiederholt und das Produkt **131b** (10 mg, 0.030 mmol, 94%) wurde als gelbes, zähes Öl erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 11.60 (s, 1H, NOH), 7.61 (d,  $^3J_{\text{HH}}$  = 7.5 Hz, 1H, 5-H), 6.79 (s, 1H, 6-H), 6.65 (s, 1H, 8-H), 5.86 (s, 1H, 3-H), 4.05 (s, 2H, C-4CH<sub>2</sub>), 3.82 (s, 3H, C(=O)OCH<sub>3</sub>), 3.44 (q,  $^3J_{\text{HH}}$  = 6.3 Hz, 4H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.22 (t,  $^3J_{\text{HH}}$  = 6.2 Hz, 6H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 163.8 (C(=O)OMe), 162.0 (C-2), 156.0 (C-8a), 150.2 (C-7), 147.8 (C=NOH), 145.5 (C-4), 125.5 (C-5), 109.2 (C-6), 108.2 (C-4a), 108.1 (C-3), 98.1 (C-8), 52.8 (C(=O)OCH<sub>3</sub>), 45.1 (N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.8 (C-4-CH<sub>2</sub>), 12.2 (N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**UV/VIS** (CHCl<sub>3</sub>):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 379 (6.64).

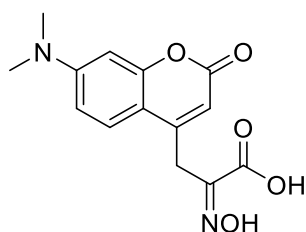
**IR** (Diamant-ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3065-2624 (m, br), 2095 (w), 1989 (w), 1710 (s), 1612 (s), 1594 (s), 1526 (m), 1486 (m), 1441 (m), 1417 (m), 1379 (w), 1355 (m), 1272 (m), 1222 (m), 1198 (m), 1137 (m), 1077 (w), 1010 (m), 925 (w), 825 (m), 800 (m), 749 (s), 681 (m), 607 (m).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 332 [M]<sup>+</sup> (41), 317 (100), 301 (46), 267 (7), 257 (14), 241 (40), 231 (10), 213 (24), 185 (5), 158 (8), 128 (4), 102 (3), 77 (4), 57 (4), 44 (6).

**HREIMS**: ber. für C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup> 332,13667,

gef. 332.13677.

### 3-(7-(Dimethylamino)-2-oxo-2H-chromen-4-yl)-2-(hydroxyimino)propansäure (**136a**)



In einem Rundkolben wurde der Ester **131a** (10 mg, 0.033 mmol, 1.0 Äq.) in Wasser (3 mL) und Methanol (0.5 mL), vorgelegt. Nach der Zugabe von Kaliumcarbonat (14 mg, 0.099 mmol, 3.0 Äq.) rührte die Reaktionslösung 48 h bei Raumtemperatur. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und wieder in Ethylacetat gelöst. Die organische Phase wurde dreimal mit verd. Salzsäure und einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Verunreinigungen wurden mit Chloroform herausgewaschen und das Produkt nach Trocknung am Rotationsverdampfer im Hochvakuum getrocknet. Das Produkt **136a** (10 mg, 0.033 mmol) konnte als hellgelber Feststoff in quantitativer Ausbeute erhalten werden.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12.64 (s, 1H, NOH), 7.66 (d, 1H,  $^3J_{\text{HH}}$  = 9.0 Hz, 5-*H*), 6.75 (d, 1H,  $^3J_{\text{HH}}$  = 9.0 Hz,  $^4J_{\text{HH}}$  = 2.6 Hz, 6-*H*), 6.56 (d, 1H,  $^4J_{\text{HH}}$  = 2.5 Hz, 8-*H*), 5.57 (s, 1H, 3-*H*), 3.93 (s, 2H, C-4-CH<sub>2</sub>), 3.03 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

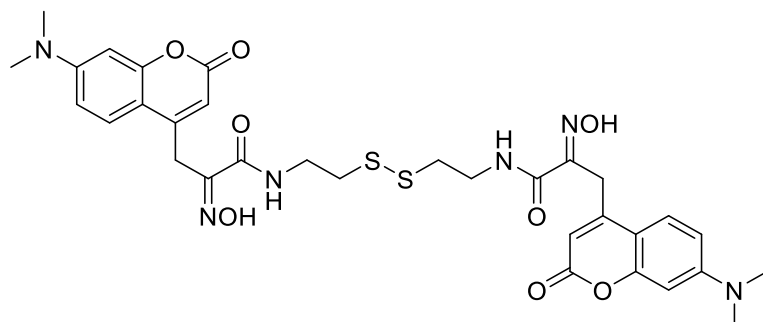
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 164.8 (COOH), 160.6 (C-2), 155.3 (C-8a), 152.9 (C-7), 151.7 (C-4), 147.9 (C=NOH), 125.6 (C-5), 109.2 (C-6), 107.7 (C-4a), 106.7 (C-3), 97.5 (C-8), 39.7 (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.6 (C-4-CH<sub>2</sub>).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 289 (82) [M-H]<sup>-</sup>, 313 (100) [M+Na]<sup>+</sup>, 335 (83) [M+Na+MeOH]<sup>+</sup>.

**HREIMS**: ber. für C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Na<sup>+</sup> 313.08004,

gef. 313.07960

**3-(7-(Dimethylamino)-2-oxo-2*H*-chromen-4-yl)-*N*-(2-((2-(3-(7-(dimethylamino)-2-oxo-2*H*-chromen-4-yl)-2-(hydroxyimino)propanamido)ethyl)disulfanyl)ethyl)-2-(hydroxyimino)propanamid (45)**



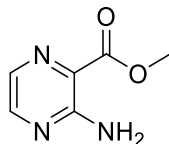
Unter Argon wurde die Säure **136a** (40 mg, 0.14 mmol, 2.0 Äq.) in trockenem 1,4-Dioxan (10 mL) vorgelegt. Nach der Zugabe von DCC (34 mg, 0.17 mmol, 2.4 Äq.) und NHPI (27 mg, 0.17 mmol, 2.4 Äq.) rührte die Reaktionsmischung 1.5 h bei Raumtemperatur. Nachdem die Säure vollständig reagierte wurden Cystamindihydrochlorid (15 mg, 0.07 mmol, 1.0 Äq.) und Triethylamin (42  $\mu$ L, 0.31 mmol, 4.4 Äq.) in Methanol (5 mL) zugegeben. Nachdem die Reaktionslösung 22 h bei Raumtemperatur rührte, konnte zwar per TLC-MS-Messung die Bildung des Produkts detektiert, dieses jedoch nicht isoliert werden.

**TLC-MS** (ESI pos.): 719.4 [M+Na]<sup>+</sup>.

**TLC-MS** (ESI neg.): 695.2 [M-H]<sup>-</sup>.

### 4.3 Arbeitsvorschriften zur Synthese des Cumarin-Psammaplin A-Analogons 150

#### 3-Amino-2-pyrazincarbonsäuremethylester (223)

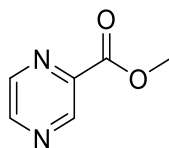


In einem Rundkolben wurde 3-Amino-2-pyrazincarbonsäure (2 g, 14.38 mmol, 1.0 Äq.) in Methanol (20 mL) vorgelegt und anschließend konz. Schwefelsäure (2 mL, 37.40 mmol, 2.6 Äq.) langsam hinzuge tropft. Nachdem die Reaktionslösung 47 h bei Raumtemperatur rührte wurde diese auf Eiswasser gegossen und ein pH-Wert von 9 mittels Ammoniak-Lösung eingestellt. Die wässrige Phase wurde mit DCM dreimal extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die Lösung wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel mittels Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt **223** (1.3 g, 8.50 mmol) konnte als blass-oranger Feststoff in der Ausbeute von 59% erhalten werden.

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 8.27 (d,  $^3J_{\text{HH}}$  = 2.2 Hz, 1H, 5-*H*), 7.91 (d,  $^3J_{\text{HH}}$  = 2.3 Hz, 1H, 6-*H*), 7.35 (s, br, 2H, *NH*<sub>2</sub>), 3.85 (s, 3H, *CH*<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 166.3 (C=O), 155.7 (C-3), 147.7 (C-5), 132.4 (C-6), 123.1 (C-2), 51.9 (CH<sub>3</sub>).

#### 2-Pyrazincarbonsäuremethylester (224)



In einem Rundkolben wurde 2-Pyrazincarbonsäure (1 g, 8.06 mmol, 1.0 Äq.) in Methanol (20 mL) vorgelegt und anschließend konz. Schwefelsäure (1.12 mL, 20.96 mmol, 2.6 Äq.) langsam hinzuge tropft. Nachdem die Reaktionslösung 4 d bei Raumtemperatur rührte wurde diese auf Eiswasser gegossen und ein pH-Wert von 9 mittels Ammoniak-Lösung eingestellt. Die wässrige Phase wurde mit DCM dreimal extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die Lösung wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel mittels Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt **224**

(930 mg, 6.73 mmol) konnte als blass-gelber Feststoff in der Ausbeute von 84% erhalten werden.

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 9.34 (s, 1H, 3-*H*), 8.77 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 9.5 Hz, 2H, 5-*H*, 6-*H*), 4.06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 164.3 (C=O), 147.7 (C-6), 146.2 (C-5), 144.3 (C-3), 143.2 (C-2), 53.0 (CH<sub>3</sub>).

**IR** (Diamant ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3162-2960 (w), 1719 (s), 1581 (w), 1526 (w), 1475 (w), 1441 (m), 1407 (m), 1312 (s), 1192 (m), 1168 (m), 1131 (s), 1050 (m), 1019 (m), 955 (m), 881 (m), 841 (m), 776 (m), 725 (m).

**UV/VIS** (CHCl<sub>3</sub>):  $\lambda_{\max}(\lg \epsilon) = 268 (3.91)$ .

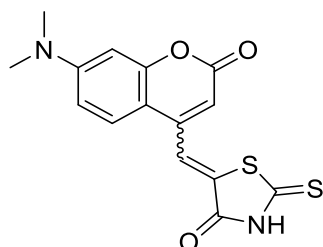
**MS** (ESI): 333 (7) [M+H]<sup>+</sup>, 355 (20) [M+Na]<sup>+</sup>, 687 (3) [2M+Na]<sup>+</sup>.

**HRESIMS**: ber. für C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup> = 161.03269.

gef.

161.03225.

### 5-((7-(Dimethylamino)-2-oxo-2*H*-chromen-4-yl)methylen)-2-thioxothiazolidin-4-on (**137**)



Unter Stickstoff wurden Aldehyd **123a** (90 mg, 0.42 mmol, 1.0 Äq.), Rhodanin **141** (56 mg, 0.42 mmol, 1.0 Äq.) und Ammoniumacetat (49 mg, 0.64 mmol, 1.5 Äq.) 30 min im Hochvakuum vorgetrocknet. Anschließend wurde entgastest Toluol (90 mL) zugegeben und auf 95 °C erhitzt. Bei 95 °C wurde konz. Essigsäure (3 mL) zur Reaktionslösung gegeben und über Nacht bei gleicher Temperatur gerührt. Nachdem die Reaktionslösung abgekühlt war, wurde über Watte filtriert und mit Toluol, dann mit Wasser nachgewaschen. Der Rückstand wurde im Trockenschrank bei 60 °C getrocknet. Das Produkt **137** (86 mg, 0.26 mmol) wurde als violetter Feststoff in einer Ausbeute von 62% erhalten.



**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]= 14.03 (s, 1H, *NH*), 7.71 (s, 1H, C-4-*CH*), 5.57 (d, <sup>4</sup>*J*<sub>HH</sub>=8.9 Hz, 1H, 5-*H*), 6.75 (d, <sup>4</sup>*J*<sub>HH</sub>=8.2 Hz, 1H, 6-*H*), 6.61 (s, 1H, 8-*H*), 6.00 (s, 1H, 3-*H*), 3.04 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]= 195.4 (C=S), 168.7 (NHC(=O)), 160.2 (C-2), 155.6 (C-8a), 153.2 (C-7), 147.3 (C-4), 135.1 (C-4-CH-C), 126.2 (C-5), 123.5 (C-4-CH), 109.6 (C-6), 107.2 (C-3), 106.1 (C-4a), 97.7 (C-8), 39.7 (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**IR** (Diamant-ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3002-2832 (m), 1724 (s), 1682 (s), 1605 (s), 1520 (m), 1483 (m), 1439 (m), 1396 (m), 1331 (m), 1295 (m), 1240 (m), 1219 (m), 1168 (m), 1147 (m), 1097 (m), 1064 (m), 1014 (m), 992 (m), 939 (m), 885 (w), 810 (m), 795 (m), 743 (m), 727 (m), 694 (m), 659 (m), 620 (m), 601 (m), 571 (m), 546 (m).

**UV/VIS** (DMSO):  $\lambda_{\max}(\lg \epsilon) = 371 (6.41)$ .

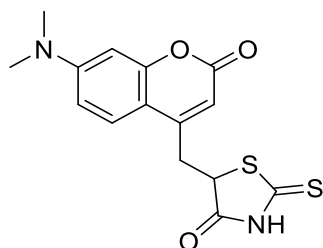
**MS** (ESI): 333 (7) [M+H]<sup>+</sup>, 355 (20) [M+Na]<sup>+</sup>, 687 (3) [2M+Na]<sup>+</sup>.

**HRESIMS**: ber. für C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup> = 355.01870.

gef.

355.01821.

### 5-((7-(dimethylamino)-2-oxo-2*H*-chromen-4-yl)-methyl)-2-thioxothiazolidin-4-on (161)



Vor der Reaktion Kieselgel (150 mg, 1 g/mmol Edukt) bei 120 °C für 5 h im Trockenschrank aktivieren. Unter Argon wurde 5-((7-(Dimethylamino)-2-oxo-2*H*-chromen-4-yl)methylen)-2-thioxothiazolidin-4-on (**137**, 50 mg, 0.15 mmol, 1.0 Äq.), in entgastem Toluol (15 mL) vorgelegt. Anschließend wurden Hantzsch Ester (49 mg, 0.19 mmol, 1.3 Äq.) und aktiviertes Kieselgel zur Reaktionslösung gegeben. Nachdem die Reaktionslösung über Nacht bei 100 °C rührte, wurde die abgekühlte Suspension filtriert und mit Ethylacetat der Filterkuchen nachgewaschen. Nachdem das Lösungsmittel entfernt worden ist, wurde der Rückstand in Ethylacetat erneut gelöst und dreimal mit 10proz. Zitronensäure, sowie einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nachdem über Natriumsulfat getrocknet worden ist wurde

das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde mehrmals mit Chloroform (insgesamt 10 mL) gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Das Produkt **161** (50 mg, 0.15 mmol) wurde als oranger Feststoff in quantitativer Ausbeute erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13.32 (s, br, 1H, NH), 7.61 (d,  $J_{\text{HH}}$  = 9.1 Hz, 1H, *H*-5), 6.75 (dd,  $J_{\text{HH}}$  = 2.6 Hz,  $J_{\text{HH}}$  = 9.1 Hz, 1H, *H*-6), 6.57 (d,  $J_{\text{HH}}$  = 2.5 Hz, 1H, *H*-8), 5.96 (s, 1H, *H*-3), 5.10 (dd, 1H,  $J_{\text{HH}}$  = 5.2 Hz,  $J_{\text{HH}}$  = 9.4 Hz, SCH), 3.48 (m, 2H, C-4-CH<sub>2</sub>), 3.03 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 203.1 (C=S), 177.7 (HNC(=O)), 165.2 (C-2), 155.4 (C-8a), 152.9 (C-7), 152.3 (C-4), 125.8 (C-5), 109.1 (C-6), 108.2 (C-3), 107.4 (C-4a), 97.7 (C-8), 52.7 (C(=O)CH), 39.7 (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 32.5 (C-4-CH<sub>2</sub>).

**IR** (Diamant-ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3439 (m), 3065 (m), 2988 (m), 2922 (m), 2837 (m), 2629 (m), 1735 (s), 1711 (s); 1677 (m), 1591 (s), 1527 (m), 1483 (m), 1444 (m), 1408 (m), 1373 (m), 1334 (m), 1293 (m), 1234 (m), 1212 (m), 1186 (s), 1145 (m), 1059 (m), 1015 (m), 999 (m), 940 (w), 914 (w), 869 (m), 825 (m), 807 (m), 749 (m), 688 (m), 665 (w), 585 (m).

**UV/VIS** (DMSO):  $\lambda_{\text{max}}$ (lg  $\epsilon$ ) = 379 (3.83).

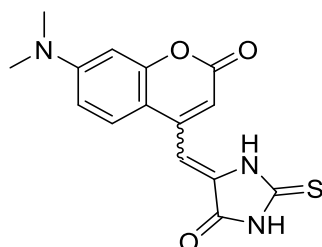
**MS** (ESI): 335 (3) [M+H]<sup>+</sup>, 357 (3) [M+Na]<sup>+</sup>.

**HRESIMS**: ber. für C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 335.05241.

gef.

335.05205.

### 5-((7-(dimethylamino)-2-oxo-2*H*-chromen-4-yl)-methylen)-2-thioxoimidazolidin-4-on (138)



Unter Stickstoff wurden Aldehyd **123a** (40 mg, 0.19 mmol, 1.0 Äq.), 2-Thiohydantoin (**142**) (22 mg, 0.19 mmol, 1.0 Äq.) und Ammoniumacetat (22 mg, 0.28 mmol, 1.5 Äq.) 30 min im Hochvakuum vorgetrocknet. Anschließend wurde entgastest Toluol (40 mL) zugegeben und auf 95 °C erhitzt. Bei 95 °C wurde konz. Essigsäure (1.25 mL) zur Reaktionslösung gegeben und über Nacht bei gleicher Temperatur gerührt. Nachdem die Reaktionslösung abgekühlt

war, wurde über Watte filtriert und mit Toluol, dann mit Wasser nachgewaschen. Der Rückstand wurde im Trockenschrank bei 60 °C getrocknet. Das Produkt (29 mg, 0.09 mmol) wurde als dunkelroter Feststoff in der Ausbeute von 49% erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]= 7.51 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 9.0 Hz, 1H, 5-*H*), 6.73 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 9.0 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub>= 2.5 Hz, 1H, 6-*H*), 6.59 (d, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub>= 2.5 Hz, 1H, 8-*H*), 6.52 (s, 1H, 3-*H*), 6.25 (s, 1H, C4-CH), 3.03 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]= 177.5 (C=S), 165.0 (NC(=O)), 165.0 (C-2), 155.4 (C-8a), 152.4 (C-7), 145.6 (C-4), 125.8 (C-5), 124.8 (C-4-CHC<sub>q</sub>), 109.3 (C-6), 109.1 (C-4-CH), 107.2 (C-3), 107.0 (C-4a), 97.7 (C-8), 39.7 (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**IR** (Diamant-ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3318 (m), 3119 (m), 3056 (m), 2911 (m), 2825 (m), 1728 (s), 1679 (s), 1606 (s), 1522 (m), 1484 (m), 1426 (m), 1352 (s), 1249 (m), 1176 (m), 1151 (m), 1113 (m), 1056 (m), 1001 (w), 962 (m), 942 (m), 890 (m), 871 (m), 803 (s), 754 (m), 684 (m), 659 (m), 640 (m), 614 (m), 571 (m), 541 (m).

**UV/VIS** (DMSO):  $\lambda_{\max}(\lg \epsilon) = 377 (4.32)$ .

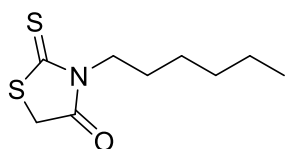
**MS** (ESI): 316 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 338 (61) [M+Na]<sup>+</sup>, 631 (7) [2M+H]<sup>+</sup>, 653 (26) [2M+Na]<sup>+</sup>, 968 (7) [3M+Na]<sup>+</sup>.

**HRESIMS**: ber. für C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S [M+Na]<sup>+</sup> = 338.05753.

gef.

338.05714.

### 3-Hexyl-2-thioxothiazolidin-4-on (164)



In einem Zweihalskolben mit Rückflusskühler wurde Rhodanin (**141**, 6 g, 45.0 mmol, 1.0 Äq.) in Ethanol (30 mL) unter Rückfluss erhitzt. In der Hitze wurde Kaliumhydroxid (3.02 g, 54 mmol, 1.2 Äq) in Ethanol (10 mL) zugetropft und 2 h bei 80 °C gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mittels Eisbad schnell abgekühlt und der gelbe Feststoff abfiltriert und mit Ethanol nachgewaschen. Nachdem der Rückstand an der Luft getrocknet war, wurde das Kaliumsalz des Rhodanins (47%, 3.63 g, 21.23 mmol) als gelber Feststoff erhalten und ohne weitere Aufarbeitung direkt weiter umgesetzt.

In einem Zweihalskolben mit Rückflusskühler wurde das Kaliumsalz (3.63 g, 21.23 mmol, 1.0 Äq) in DMF (40 mL) suspendiert und dann 1-Bromhexan (3.57 mL, 25.48 mmol, 1.2 Äq.) langsam zugetropft. Nachdem die Lösung 4 h bei 100 °C rührte, wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und auf Wasser gegossen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen nochmals mit Wasser gewaschen. Nachdem über Natriumsulfat getrocknet wurde, wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EA 10:1) gereinigt. 3-Hexyl-2-thioxothiazolidin-4-on (**164**, 1.632 g, 7.5 mmol) wurde als gelbes Öl mit einer gesamt Ausbeute von 17% erhalten und im Kühlschrank gelagert.

**DC** [Kieselgel (PE/EA 10:1)]:  $R_f = 0.21$ .

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.97 (m, 4H, SCH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>), 1.79-1.55 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.40-1.22 (m, 6H, H<sub>3</sub>C(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 0.89 (t, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 201.2 (C=S), 173.8 (C=O), 44.8 (NCH<sub>2</sub>), 35.3 (SCH<sub>2</sub>), 31.3 (NCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 26.6 (NCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 26.4 (NCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 22.4 (NCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 13.9 (CH<sub>3</sub>).

**IR** (Diamant-ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2926 (m), 2857 (m), 1724 (s), 1461 (w), 1430 (m), 1382 (m), 1330 (s), 1285 (m), 1241 (m), 1215 (m), 1176 (s), 1133 (s), 986 (m), 885 (m), 780 (m), 725 (m), 655 (m), 595 (m), 538 (m).

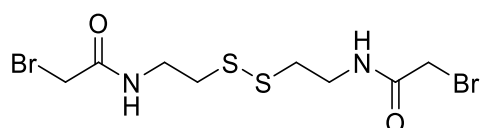
**UV/VIS** (CHCl<sub>3</sub>):  $\lambda_{\max}(\lg \epsilon) = 297 (4.21)$ .

**MS** (ESI): 218 (4) [M+H]<sup>+</sup>, 240 (24) [M+Na]<sup>+</sup>, 272 (100) [M+Na+MeOH]<sup>+</sup>.

**HRESIMS**: ber. für C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>NOS<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup> = 240.05436.

gef. 240.04924.

### ***N,N'*-(Disulfandiylbis(ethan-2,1-diyl))-bis(2-bromacetamid) (171)**



In einem Rundkolben wurde Natriumhydroxid (710 mg, 17.76 mmol, 4.0 Äq.) in Wasser (12,5 mL) gelöst und dann Cystamindihydrochlorid (1 g, 4.44 mmol, 1.0 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde mittels Eisbad auf 0 °C gekühlt und Bromacetyl bromid (773 µL,

8.88 mmol, 2.0 Äq.) wurden in DCM (2 mL) zugegeben. Nachdem die Reaktionslösung 6 h bei Raumtemperatur rührte, wurde filtriert und die wässrige Phase dreimal mit DCM gewaschen. Filterkuchen in DCM aufnehmen und mit den organischen Phasen vereinigen, sowie über Magnesiumsulfat trocknen. Nachdem das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt worden ist, wurde der weiße Feststoff im Hochvakuum getrocknet. *N,N'*-(Disulfandiylbis(ethane-2,1-diyl))bis(2-bromacetamid) (1.25 g, 3.19 mmol) wurde als weißer Feststoff in der Ausbeute von 72% erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm]= 7.05 (s, br, 2H, NH), 3.91 (s, 4H, CH<sub>2</sub>Br), 3.64 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=6.3 Hz, 4H, NHCH<sub>2</sub>), 2.86 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=6.4 Hz, 4H, CH<sub>2</sub>S).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm]= 166.0 (C=O), 39.0 (CH<sub>2</sub>NH), 37.3 (CH<sub>2</sub>S), 29.0 (CH<sub>2</sub>Br).

**IR** (Diamant-ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3294 (m), 3006 (w), 1949 (w), 1633 (s), 1523 (s), 1430 (m), 1397 (m), 1352 (m), 1300 (m), 1278 (m), 1227 (s), 1184 (m), 1074 (m), 1026 (w), 888 (m), 758 (m), 688 (s), 633 (m), 556 (s).

**UV/VIS** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 228 (5.60).

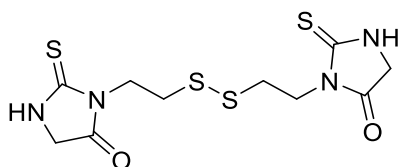
**MS** (ESI): 394 (7) [M+H]<sup>+</sup>, 416 (100) [M+Na]<sup>+</sup>.

**HRESIMS**: ber. für C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup> = 414.87611.

gef.

414.87557.

### 3,3'-(Disulfandiylbis(ethan-2,1-diyl))-bis(2-thioxoimidazolidin-4-on) (**149**)



In einem Rundkolben wurden Cystamin (220 mg, 1.44 mmol, 1.0 Äq.) und Ethylisocyanoacetat (400  $\mu$ L, 4.14 mmol, 2.9 Äq.) in Diethylether (10 mL) bei Raumtemperatur 21 h gerührt. Der Diethylether wurde abdekantiert. Salzsäure (10%ig, 3 mL) und Diethylether (10 mL) wurden zum Rückstand gegeben und die Reaktionslösung unter Rückfluss 2 h auf 55 °C erhitzt. Nachdem die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt war, wurde der Niederschlag abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet. Das Produkt **149** (194 mg, 0.55 mmol) konnte als blass gelber Feststoff in der Ausbeute von 39% erhalten werden.

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]= 10.25 (s, br, 2H, NH), 4.14 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 1.1$  Hz, 4H, HNCH<sub>2</sub>), 3.96 (m, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.98 (m, 4H, SCH<sub>2</sub>).

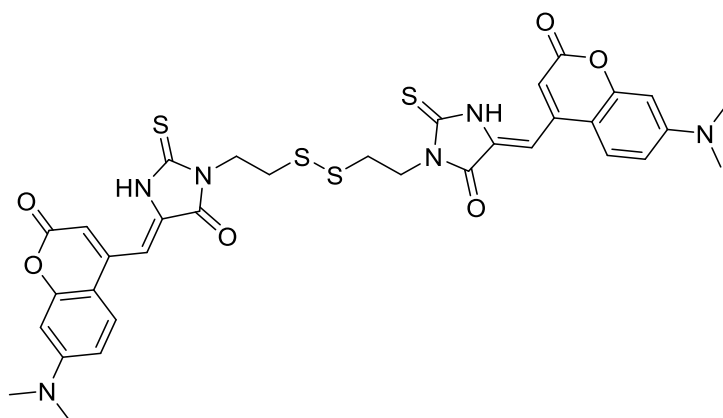
**MS** (ESI): 394 (7) [M+H]<sup>+</sup>, 416 (100) [M+Na]<sup>+</sup>.

**HRESIMS**: ber. für C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>4</sub> [M+Na]<sup>+</sup> = 372.99028.

gef.

372.98945.

**3,3'-(Disulfandiylbis(ethan-2,1-diyl))-bis(5-((7-(dimethylamino)-2-oxo-2H-chromen-4-yl)-methylen)-2-thioxoimidazolidin-4-on) (150)**



In einem Massegläschen mit Schraubverschluss wurden der Aldehyd 123a (29 mg, 0.137 mmol, 2.4 Äq.), das Thiohydantoin **149** (20 mg, 0.057 mmol, 1.0 Äq.) Pyrrolidin (18.7  $\mu$ L, 0.229 mmol, 4.0 Äq.) und In(OTf)<sub>3</sub> (4 mg, 0.006 mmol, 0.12 Äq.) in Dioxan (1 mL) bei 60 °C für 2 h gerührt. Nachdem die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt war, wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde mit Chloroform gewaschen. Das Produkt **150** (7 mg, 0.009 mmol) wurde als oranger Feststoff in einer Ausbeute von 17% erhalten.

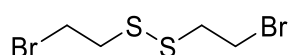
**MS** (ESI): 771 (26) [M+Na]<sup>+</sup>.

**HRESIMS**: ber. für C<sub>34</sub>H<sub>32</sub>O<sub>6</sub>N<sub>6</sub>S<sub>4</sub> [M+Na]<sup>+</sup> = 771.11584

gef.

771.11527.

**1,2-Bis(2-bromethyl)disulfan (170)<sup>[134]</sup>**



In einem Rundkolben wurde Bromwasserstoffsäure (28 mL, 247.4 mmol, 58 Äq., 48proz. in Wasser) vorgelegt und mittels Eisbad auf 0 °C gekühlt. Dann wurde langsam konz. Schwefelsäure (20 mL, 375.2 mmol, 89 Äq.) zur gekühlten Bromwasserstoffsäure getropft. Nachdem das 2-Hydroxyethylbisulfid (523 µL, 4.2 mmol, 1 Äq.) zur Reaktionslösung gegeben wurde, rührte die Lösung 24 h bei Raumtemperatur und wurde dann 3 h bei 100 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurden zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser, dann mit 10proz. Natriumcarbonatlösung gewaschen. Nachdem über Natriumsulfat getrocknet wurden, konnte das Produkt **170** (1.14 g, 4.1 mmol) nach dem Einengen am Rotationsverdampfer als gelbes Öl in der Ausbeute von 98% erhalten werden.

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm]= 3.62 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 7.1 Hz, 4H, BrCH<sub>2</sub>), 3.10 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>= 7.3 Hz, 4H, SCH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm]= 40.5 (SCH<sub>2</sub>), 29.6 (BrCH<sub>2</sub>).

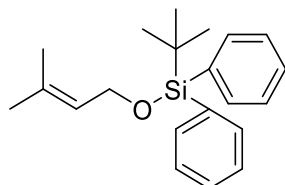
**IR** (Diamant-ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2963 (w), 2919 (w), 1429 (m), 1416 (m), 1248 (m), 1185 (s), 1097 (m), 1038 (w), 892 (w), 831 (m), 740 (m), 699 (w), 613 (s), 563 (m).

**UV/VIS** (CHCl<sub>3</sub>):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg ε) = 240 (2.97).

## 4.4 Arbeitsvorschriften zu Studien über Vinyl-Diazirine

### 4.4.1 Arbeitsvorschriften zu den Kapiteln 3.2.1, 3.2.2 und 3.2.3

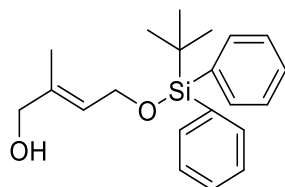
#### ***tert*-Butyl((3-methylbut-2-en-1-yl)-oxy)-diphenylsilan (**175**)**<sup>[139]</sup>



In einem Rundkolben wurde 3-Methyl-2-buten-1-ol (2 mL, 19.7 mmol, 1.0 Äq.) in DMF (30 mL) vorgelegt und dann Imidazol (3.35 g, 49.2 mmol, 2.5 Äq.) zugegeben. Anschließend wurde TPS-Cl (5.6 mL, 21.7 mmol, 1.1 Äq.) zur Reaktionslösung gegeben und 21 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Wasser versetzt und mittels Salzsäure pH 4 eingestellt wurde. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EA 100:1) gereinigt. Das Produkt **175** (6.11 g, 18.8 mmol) wurde als farbloses Öl in der Ausbeute von 96% erhalten.

**DC** [Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat (100:1)]:  $R_f = 0.26$ .

#### **(*E*)-4-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)-oxy)-2-methylbut-2-en-1-ol (**225**)**<sup>[139]</sup>



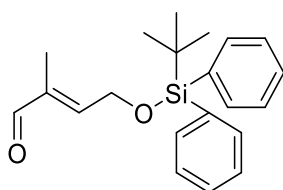
In einem Rundkolben wurden Selendioxid (102 mg, 0.93 mmol, 0.05 Äq.) und Salicylsäure (256 mg, 1.85 mmol, 0.10 Äq.) in DCM vorgelegt. Mittels Eisbad wurde die Lösung auf 0 °C gekühlt und *tert*-Butylhydroperoxid (10.2 mL, 74.0 mmol, 4.00 Äq., 70% in Wasser mit 30 mL DCM ausgeschüttelt) zugegeben. Anschließend wurde langsam mittels Tropftrichter der geschützte Alkohol **175** (6.00 g, 18.5 mmol, 1.00 Äq.) in DCM (20 mL) zur Reaktionslösung getropft und 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde die Reaktionslösung auf eine, durch ein Eisbad gekühlte, 0.5 M Eisensulfat-Lösung (120 mL, 60 mmol) gegeben und 30 min bei 0 °C gerührt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit 1 N Natronlauge, Wasser und dann mit ges. Natriumchloridlösung



gewaschen. Nachdem über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt wurde, wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EA 10:1) gereinigt. Das Produkt **225** (1.63 g, 4.81 mmol) wurde als gelbliches Öl in einer Ausbeute von 26% erhalten.

**DC** [Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat (10:1)]:  $R_f = 0.20$ .

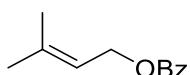
**(E)-4-((tert-Butyldiphenylsilyl)-oxy)-2-methylbut-2-enal (**174**)**<sup>[139]</sup>



In einem Rundkolben wurde IBX (6.44 g, 23 mmol, 1.5 Äq.) in DMSO (30 mL) gelöst und nach etwa 15 min der Alkohol **225** (5.26 g, 15.3 mol, 1.0 Äq.) in DMSO (15 mL) mittels Tropftrichter zur Reaktionslösung getropft und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Wasser versetzt und der Niederschlag abfiltriert und mit Wasser und Petrolether nachgewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Petrolether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Nachdem über Magnesiumsulfat getrocknet wurde, wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EA 20:1) gereinigt. Das Produkt **174** (4.62 g, 13.6 mmol) wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute von 89% erhalten.

**DC** [Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat (20:1)]:  $R_f = 0.40$ .

**3-Methylbut-2-en-1-yl-benzoat (**226**)**



In einem Rundkolben mit Ar-Polster wurde Natriumhydrid (473 mg, 11.84 mmol, 1.2 Äq, 60proz. in Öl) vorgelegt und mit Diethylether gewaschen. Anschließend wurde DMF (15 mL) zugegeben und die Suspension mittels Eisbad auf 0 °C gekühlt. Dann wurde Prenol (1 mL, 9.87 mmol, 1.0 Äq.) langsam zur Reaktionslösung getropft. Nach Ende der Zugabe rührte die

Lösung etwa 15 min bei Raumtemperatur, bis die Gasentwicklung beendet war. Erneut wurde die Lösung auf 0 °C gekühlt und Benzoylchlorid (1.36 mL, 11.84 mmol, 1.2 Äq.) wurden langsam zur Reaktionslösung dazu gegeben. Die Lösung rührte zunächst bei 0 °C und taute über Nacht auf Raumtemperatur auf. Die Reaktionslösung wurde mit Petrolether verdünnt und dreimal mit verd. Ammoniak-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EA 9:1) gereinigt und das Produkt (1.44 g, 7.57 mmol, 77%) als farbloses Öl erhalten.

**DC** (Kieselgel [PE/EA 9:1]):  $R_f = 0.78$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  [200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ]:  $\delta$  [ppm] = 8.08-8.03 (m, 2H, o-Ph-*H*), 7.59-7.50 (m, 1H, p-Ph-*H*), 7.47-7.38 (m, 2H, m-Ph-*H*), 5.53-5.42 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>), 4.82 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 7.2$  Hz, 2H, CHCH<sub>2</sub>), 1.78 (dd,  $^4J_{\text{HH}} = 1.0$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 3.1$  Hz, 6H, CH<sub>3</sub>).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  [50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ]:  $\delta$  [ppm] = 166.6 (C=O), 139.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 132.7 (p-Ph-C), 130.5 (C=OC<sub>q</sub>), 129.6 (o-Ph-C), 128.3 (m-Ph-C), 118.7 (CHCH<sub>2</sub>), 61.9 (CHCH<sub>2</sub>), 25.8 (CH<sub>3</sub>), 18.1 (CH<sub>3</sub>).

**IR** (Diamant ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3064-2934 (w), 1714 (s), 1602 (w), 1450 (m), 1377 (m), 1333 (w), 1314 (w), 1265 (s), 1175 (m), 1098 (s), 1069 (m), 1025 (m), 932 (m), 822 (w), 772 (w), 708 (s), 688 (m).

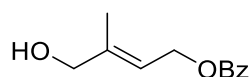
**UV/VIS** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 240 (3.71).

**MS** (ESI): 213 (100) [M+Na]<sup>+</sup>, 403 (24) [2M+Na]<sup>+</sup>.

**HRESIMS**: ber. für C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 502.2083.

gef. 502.2384.

### (*E*)-4-Hydroxy-3-methylbut-2-en-1-yl-benzoat (227)



In einem Rundkolben wurden Selendioxid (292 mg, 2.63 mmol, 0.5 Äq.) und *tert*-Butylhydroperoxid (1.44 mL, 10.52 mmol, 2.0 Äq., 70% in Wasser), welches zuvor mit DCM ausgeschüttelt worden ist, in DCM (20 mL) vorgelegt und auf 0 °C mittels Eisbad gekühlt. Nach

30 min wurde das Benzoyl-geschützte Prenol in DCM mittels Tropftrichter langsam zur Reaktionslösung zugetropft. Die Lösung rührte über Nacht und taute dabei auf Raumtemperatur auf. Am nächsten Tag wurde die Reaktion mit Wasser versetzt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt worden ist, wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EA 4:1, dann 2:1) gereinigt. Das Produkt (355 mg, 1.72 mmol, 33%) wurde als gelbliches Öl erhalten.

**DC** (Kieselgel [PE/EA 2:1]):  $R_f = 0,31$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  [200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ]:  $\delta$  [ppm] = 8.08-8.02 (m, 2H, o-Ph-H), 7.60-7.52 (m, 1H, p-Ph-H), 7.48-7.39 (m, 2H, m-Ph-H), 5.81-5.70 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>), 4.90 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 6.9$  Hz, 2H, CHCH<sub>2</sub>), 4.09 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 1.80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.65 (s, br, 1H, OH).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  [50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ]:  $\delta$  [ppm] = 166.6 (C=O), 140.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 132.9 (p-Ph-C), 130.3 (C=OC<sub>q</sub>), 129.6 (o-Ph-C), 128.3 (m-Ph-C), 118.7 (CHCH<sub>2</sub>), 67.7 (CH<sub>2</sub>OH), 61.3 (CHCH<sub>2</sub>), 13.9 (CH<sub>3</sub>).

**IR** (Diamant ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3414 (w, br), 3066-2865 (w), 1713 (s), 1601 (w), 1451 (m), 1379 (w), 1315 (m), 1267 (s), 1176 (m), 1111 (m), 1068 (m), 1023 (m), 935 (m), 826 (w), 709 (s).

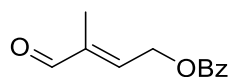
**UV/VIS** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 241 (3.72).

**MS** (ESI): 229 (100)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 435 (25)  $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**HRESIMS**: ber. für  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 229.08406$

gef. 229.08369.

### (*E*)-3-Methyl-4-oxobut-2-en-1-yl-benzoat (228)



In einem 250 mL-Rundkolben wurde (*E*)-4-hydroxy-3-methylbut-2-en-1-yl benzoat (500 mg, 2.43 mmol, 1.00 Äq.) in DCM vorgelegt und Mangandioxid (632 mg, 7.28 mmol, 3.00 Äq.) hinzugegeben. Nachdem 17 h bei Raumtemperatur gerührt worden ist, wurde nochmals Mangandioxid (200 mg, 2.30 mmol, 0.95 Äq.) zur Reaktionslösung gegeben und weitere 1.5 h

bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EA 4:1, dann 2:1) gereinigt und das Produkt (340 mg, 1.67 mmol, 67%) als gelbliches Öl erhalten, welches nach mehreren Tagen auskristallisiert.

**DC** (Kieselgel [PE/EA 4:1]):  $R_f = 0.38$ .

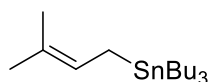
**$^1\text{H-NMR}$**  [200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ]:  $\delta$  [ppm] = 9.50 (s, 1H, CHO), 8.11-8.05 (m, 2H, o-Ph-H), 7.65-7.56 (m, 1H, p-Ph-H), 7.52-7.43 (m, 2H, m-Ph-H), 6.68-6.60 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>), 5.16 (dq,  $^3J_{\text{HH}} = 6.0$  Hz,  $^5J_{\text{HH}} = 1.0$  Hz, 2H, CHCH<sub>2</sub>), 1.87 (q, 3H,  $^5J_{\text{HH}} = 1.1$  Hz, CH<sub>3</sub>).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  [50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ]:  $\delta$  [ppm] = 194.0 (CHO), 166.2 (C=O), 145.6 (CHCH<sub>2</sub>), 140.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 133.4 (p-Ph-C), 129.7 (o-Ph-C), 129.5 (C=OC<sub>q</sub>), 128.5 (m-Ph-C), 61.3 (CHCH<sub>2</sub>), 9.6 (CH<sub>3</sub>).

**IR** (Diamant-ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3418 (w), 3067 (w), 2987 (w), 1716 (s), 1602 (w), 1451 (m), 1379 (w), 1268 (s), 1176 (m), 1111 (m), 1069 (m), 1025 (m), 961 (m), 939 (m), 804 (w), 708 (s).

**UV/VIS** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 241 (3.79).

### Tributyl-((3-methylbut-2-en-1-yl)-oxy)-stannan (229)<sup>[156]</sup>

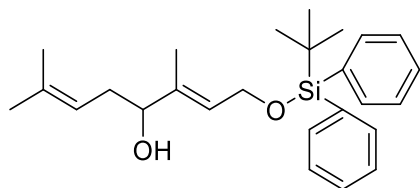


In einem Dreihalskolben mit Innenthermometer und Tropftrichter wurden unter Argon frisch gemörserte Magnesiumspäne (1.13 g, 46.6 mmol, 1.25 Äq.) und Tributylzinnchlorid (10.08 mL, 37.2 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem THF (40 mL) vorgelegt. Nachdem zwei Tropfen 1,2-Dibromethan zugegeben worden waren, wurde die Reaktionsmischung mittels Ultraschallbad beschallt. Über 30 min wurde Prenylchlorid (5.0 mL, 44.6 mmol, 1.2 Äq.) zur Reaktionslösung getropft, sodass eine Innentemperatur von 15 °C nicht überschritten wurde. Anschließend wurde die Reaktionsmischung noch weitere 45 min. per Ultraschallbad beschallt. Dann wurde die Reaktionsmischung auf Eiswasser gegossen und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit dest. Wasser und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nachdem über Magnesiumsulfat getrocknet wurde, wurde

[156] Y. Nruta, Y. Nishigaichi, K. Maruyama, *Org. Synth.* **1993**, 71, 118-124.

das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt **229** (13.13 g, 36.45 mmol) wurde in einer Ausbeute von 98% erhalten und ohne weitere Aufreinigung im nächsten Schritt verwendet.

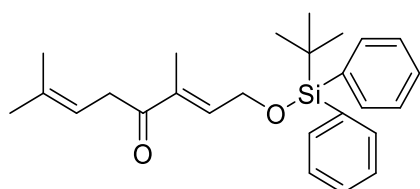
**(E)-1-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)-oxy)-3,7-dimethylocta-2,6-dien-4-ol (**230**)**<sup>[139]</sup>



Unter Argon wurden der Aldehyd **174** (1.6 g, 4.73 mmol, 1.0 Äq.) und Tri-*n*-butyl-(3-methyl-2-butenyl)stannan (**229**, 6.81 g, 18.90 mmol, 4.0 Äq.) in DCM (40 mL) vorgelegt und auf  $-78^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Anschließend wurde  $\text{BCl}_3$  (5.2 mL, 5.20 mmol, 1.1 Äq.) zur Reaktionslösung gegeben und 10 min bei  $-78^{\circ}\text{C}$ . Dann wurde die Reaktion mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit wässriger Kaliumfluorid-Lösung, Wasser und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt wurde, wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel [PE/EA (10:1)] gereinigt. Das Produkt **230** (944 mg, 2.31 mmol) konnte in einer Ausbeute von 49% erhalten werden.

**DC** [Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat (10:1)]:  $R_f = 0.37$ .

**(E)-1-((*tert*-butyldiphenylsilyl)-oxy)-3,7-dimethylocta-2,6-dien-4-on (**176**)**<sup>[139]</sup>

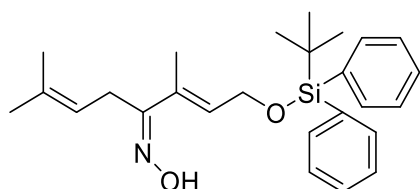


In einem Rundkolben wurde IBX (562 mg, 2.00 mmol, 2.0 Äq.) in DMSO gelöst und nach etwa 15 min der Alkohol **230** (410 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) in DMSO (15 mL) mittels Tropftrichter zur Reaktionslösung getropft und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Wasser versetzt und der Niederschlag abfiltriert und mit Wasser

und Petrolether nachgewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Petrolether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Nachdem über Magnesiumsulfat getrocknet wurde, wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EA 10:1) gereinigt. Das Produkt **176** (345 mg, 0.85 mmol) wurde in einer Ausbeute von 85% als farbloses Öl erhalten.

**DC** [Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat (10:1)]:  $R_f = 0.64$ .

**(2E,4Z)-1-((tert-Butyldiphenylsilyl)-oxy)-3,7-dimethylocta-2,6-dien-4-on-oxim (178)**



In einem abgeschlossenen Reaktionsgefäß wurde das Keton **176** (200 mg, 0.49 mmol, 1.0 Äq.) in Methanol/Wasser (9:1) vorgelegt und anschließend wurden Hydroxylaminhydrochlorid (37 mg, 0.52 mmol, 1.1 Äq.), sowie Natriumacetat (81 mg, 0.98 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben. Das verschlossene Reaktionsgefäß wurde drei Minuten in einem Mikrowellenreaktor mit einer Einstrahlung von 200 W auf ca. 100 °C erhitzt. Nachdem das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt war, wurde das Lösungsmittel mit Hilfe eines Rotationsverdampfers entfernt. Durch säulenchromatographische Aufreinigung an Aluminiumoxid (PE/EA 10:1) wurde das Produkt **178** (240 mg, 0.57 mmol) in einer Ausbeute von 53% erhalten.

**DC** [Aluminiumoxid, Petrolether/Ethylacetat (10:1)]:  $R_f = 0.39$ .

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 8.23 (s, br, 1H, NOH), 7.67 (m, 4H, Si(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>), 7.40 (m, 6H, Si(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>), 6.04 (dt,  $J_{HH} = 1.1$  Hz,  $^3J_{HH} = 5.7$  Hz, 1H, C=CHCH<sub>2</sub>OSi), 5.06 (ddt,  $J_{HH} = 1.4$  Hz,  $J_{HH} = 2.8$  Hz,  $J_{HH} = 5.4$  Hz, 1H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C=CH), 4.41 (d,  $^3J_{HH} = 5.7$  Hz, 2H, C=CHCH<sub>2</sub>OSi), 3.28 (d,  $^3J_{HH} = 6.9$  Hz, 2H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C=CHCH<sub>2</sub>), 1.73 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.71 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.61 (s, 3H, HON=CCH<sub>3</sub>), 1.05 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 159.9 (C=NOH), 135.5 (Si-*o*-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 133.6 (Si-*q*-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 133.3 (Si-*q*-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 132.5 (C=CHCH<sub>2</sub>OSi), 131.5 (C=CHCH<sub>2</sub>OSi u. C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 129.7 (Si-*m*-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 127.7 (Si-*p*-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 119.0 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C=CH), 61.5 (C=CHCH<sub>2</sub>OSi), 26.8 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 23.9 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C=CHCH<sub>2</sub>), 19.2 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 17.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 13.0 (HON=CCH<sub>3</sub>).

**IR** (Diamant-ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3271 (w), 3071-3050 (w), 2958-2856 (m), 1447 (m), 1428 (m), 1378 (m), 1257 (w), 1109 (m), 1057 (m), 968 (m), 915 (m), 823 (m), 786 (m), 738 (m), 701 (s), 611 (m).

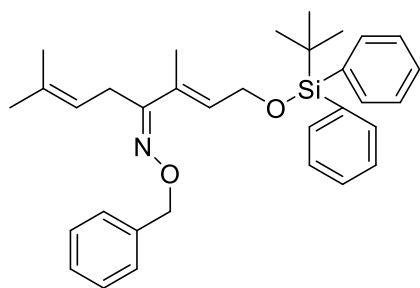
**UV/VIS** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 242 (6.30).

**MS** (ESI): 444 (100)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 476 (36)  $[\text{M}+\text{Na}+\text{MeOH}]^+$ .

**HRESIMS**: ber. für  $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{NO}_2\text{Si}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 444.2329$

gef. 444.2334.

**(2E,4Z)-1-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)-oxy)-3,7-dimethylocta-2,6-dien-4-one-O-benzyloxim  
(180)**



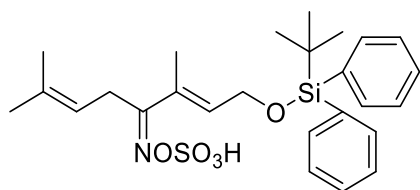
In einem abgeschlossenen Reaktionsgefäß wurde das Keton **176** (100 mg, 0.24 mmol, 1.0 Äq.) in Methanol/Wasser (9:1, 10 mL) vorgelegt. Dann wurden O-Benzyl-Hydroxylamin (43 mg, 0.27 mmol, 1.1 Äq.) und Natriumacetat (24 mg, 0.29 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben. Anschließend wurde die Reaktionslösung 3 min bei 100 °C und 200 W in der Mikrowelle bestrahlt. Das Lösungsmittelgemisch der Reaktionslösung wurde nach beendeter Reaktion mittels Rotationsdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Aluminiumoxid (PE/EA 50:1) gereinigt. Das Produkt **180** (14 mg, 0.03 mmol) wurde als farbloses Öl in der Ausbeute von 11% erhalten.

**DC** [Aluminiumoxid, Petrolether/Ethylacetat (50:1)]:  $R_f = 0.35$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.69-7.66 (m, 4H, o-Ph-H), 7.44-7.26 (m, 11H, m-, p-Ph-H,  $\text{CH}_2\text{Ph-H}$ ), 6.00 (tq,  $^3J_{\text{HH}} = 5.7$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1.2$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CH}$ ), 5.13 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.05-5.00 (m, 1H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CCH}$ ), 4.40 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 5.7$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 0.9$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.24 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 7.0$  Hz, 2H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CCHCH}_2$ ), 1.68 (d,  $^4J_{\text{HH}} = 1.2$  Hz, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 1.66 (d,  $^4J_{\text{HH}} = 0.8$  Hz, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 1.62 (d,  $^4J_{\text{HH}} = 1.0$  Hz, 3H,  $\text{N}=\text{CC}_q\text{CH}_3$ ), 1.05 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 158.9 (C=N), 138.3 (CH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>-Ph), 135.5 (C<sub>q</sub>-Ph), 133.7 (C-Ph), 133.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 131.9 (OCH<sub>2</sub>CH), 131.9 (N=CC<sub>q</sub>), 129.6 (C-Ph), 128.3 (C-Ph), 128.1 (C-Ph), 127.7 (C-Ph), 126.4 (C-Ph), 119.3 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CCH), 61.6 (OCH<sub>2</sub>), 26.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 24.8 (N=CCH<sub>2</sub>), 19.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 17.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 13.0 (N=CCCH<sub>3</sub>).

**(((2E,4E)-1-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)-oxy)-3,7-dimethylocta-2,6-dien-4-yliden)-amino)-oxy)-sulfonsäure (181)**



In einem abgeschlossenen Reaktionsgefäß wurde das Keton **176** (100 mg, 0.24 mmol, 1.0 Äq.) in Methanol/Wasser (9:1, 10 mL) vorgelegt. Dann wurden Hydroxylamin-O-Sulfonsäure (30 mg, 0.27 mmol, 1.1 Äq.) und Natriumacetat (24 mg, 0.29 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben. Anschließend wurde die Reaktionslösung 5 min bei 100 °C und 200 W in der Mikrowelle bestrahlt. Das Lösungsmittelgemisch der Reaktionslösung wurde nach beendeter Reaktion mittels Rotationsdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EA 10:1) gereinigt. Das Produkt **181** (20 mg, 0.04 mmol) wurde als farbloses Öl in der Ausbeute von 17% erhalten.

**DC** [Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat (10:1)]:  $R_f$  = 0.26.

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.69-7.66 (m, 4H, o-Ph-*H*), 7.44-7.40 (m, 6H, m-, p-Ph-*H*), 6.04 (t, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 5.7 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>CH), 5.05 (t, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 1H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CCH), 4.41 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 5.7 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.28 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 6.8 Hz, 2H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CCHCH<sub>2</sub>), 1.73 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 1.71 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 1.61 (s, 3H, N=CC<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>), 1.05 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 159.9 (C=N), 134.9 (C<sub>q</sub>-Ph), 133.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 133.1 (C-Ph), 132.4 (OCH<sub>2</sub>CH), 131.3 (N=CC<sub>q</sub>), 129.5 (C-Ph), 127.5 (C-Ph), 118.7 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CCH), 61.3 (OCH<sub>2</sub>), 26.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 23.8 (N=CCH<sub>2</sub>), 18.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 17.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 12.7 (N=CCCH<sub>3</sub>).

**IR** (Diamant-ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3345 (w, br), 3071 (w), 3050 (w), 2932 (w), 2857 (w), 1470 (w), 1428 (w), 1389 (w), 1363 (w), 1110 (m), 1026 (m), 939 (w), 856 (m), 821 (m), 740 (m), 700 (s), 607 (m).



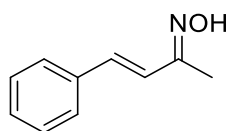
**UV/VIS** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 203 (4.57).

**MS** (ESI): 502 (4)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**HRESIMS**: ber. für  $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{NO}_5\text{SSi}$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 502.2083$ .

gef. 502.2384.

**(2E,3E)-4-Phenylbut-3-en-2-on-oxim (187)**



In einem Rundkolben wurden (*E*)-4-Phenylbut-3-en-2-on (500 mg, 3.42 mmol, 1.0 Äq.) und Natriumacetat (562 mg, 6.85 mmol, 2.0 Äq.) in Methanol/Wasser (10:1) vorgelegt und Hydroxylaminhydrochlorid (261 mg, 3.77 mmol, 1.1 Äq.) zugegeben und bei Raumtemperatur 4 d gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel mittels Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in Ethylacetat gelöst. Nachdem mit Wasser gewaschen wurde, wurde die wässrige Phase zweimal mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde mittels Rotationsverdampfer entfernt und säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EA 10:1) gereinigt. Das Produkt **187** (470 mg, 2.92 mmol) wurde als weißer Feststoff in der Ausbeute von 85% erhalten.

**DC** [Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat (10:1)]:  $R_f = 0.17$ .

**Schmp.**: 122 °C.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 10.03 (s, 1H, NOH), 7.47 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 7.0$  Hz, 2H, *o*-Ph-*H*), 7.35 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 7.3$  Hz, 2H, *m*-Ph-*H*), 7.29 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 7.2$  Hz, 1H, *p*-Ph-*H*), 6.88 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 16.5$  Hz, 1H, Ph-CH), 6.85 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 16.5$  Hz, 1H, C(=NOH)CH), 2.13 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 157.2 (C=NOH), 136.3 ( $\text{C}_q\text{-Ph}$ ), 133.3 (Ph-CH), 128.8 (*m*-Ph-C), 128.4 (*p*-Ph-C), 126.8 (*o*-Ph-C), 125.8 (C(=NOH)CH), 16.9 ( $\text{CH}_3$ ).

**IR** (Diamant-ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3262 (m), 3208 (m), 3035 (m), 2924 (m), 1493 (m), 1465 (m), 1445 (m), 1372 (m), 1331 (m), 1308 (m), 1206 (m), 1161 (m), 1076 (m), 1021 (m), 957 (s), 831 (m), 747 (s), 685 (s), 574 (m), 539 (m).

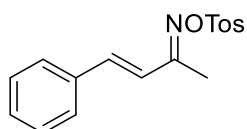
**UV/VIS** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 284 (4.45).

**MS** (ESI): 162 (75)  $[M+H]^+$ , 184 (100)  $[M+Na]^+$ .

**HRESIMS**: ber. für  $C_{10}H_{11}NONa$   $[M+Na]^+ = 184.07383$

gef. 184.07346.

**(2E,3E)-4-Phenylbut-3-en-2-on-O-tosyloxim (186)**



In einem Rundkolben wurde (2E,3E)-4-Phenylbut-3-en-2-on-oxim (**187**, 100 mg, 0.62 mmol, 1.0 Äq.) in *tert*-Butylmethylether (5 mL) vorgelegt und mittels Eisbad auf 0 °C gekühlt. Dann wurden Triethylamin (129 µL, 0.93 mmol, 1.5 Äq.), DMAP (7 mg, 0.06 mmol, 0.1 Äq.) und Tosylchlorid (130 mg, 0.68 mmol, 1.1 Äq.) zugegeben und 20 h zunächst bei 0 °C, dann bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Wasser gewaschen und die wässrige Phase anschließend mit *tert*-Butylmethylether zweimal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel mittels Rotationverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde direkt weiterumgesetzt, da nach der säulenchromatographischen Reinigung an Kieselgel lediglich Zersetzungsprodukte erhalten werden.

**DC** [Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat (10:1)]:  $R_f = 0.31$ .

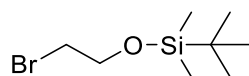
**MS** (ESI): 338 (61)  $[M+Na]^+$ , 653 (100)  $[2M+Na]^+$ .

**HRESIMS**: ber. für  $C_{17}H_{17}NO_3SNa$   $[M+Na]^+ = 338.08214$

gef. 338.08188.

#### 4.4.2 Arbeitsvorschriften zu den Kapiteln 3.2.4 bis 3.2.7

##### (2-Bromethoxy)-(tert-Butyl)-dimethylsilan (**231**)<sup>[157]</sup>



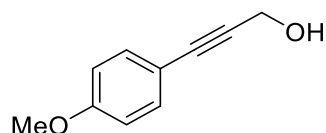
In einem 50 mL-Rundkolben wurde 2-Bromethanol (500  $\mu$ L, 7.05 mmol, 1.0 Äq.) in 15 mL DCM vorgelegt und Imidazol (720 mg, 10.58 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben und vollständig gelöst. Anschließend wurde die Reaktionslösung mittels Eisbad gekühlt und *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (1.17 g, 7.76 mmol, 1.0 Äq.) zur Reaktionslösung gegeben. Nachdem sie Lösung 5.5 h bei Raumtemperatur rührte, wurde das Lösungsmittel mittels Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in Wasser (20 mL) aufgenommen. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Ethylacetat (je 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel mit Hilfe eines Rotationsverdampfers entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel [PE/EA 50:1] getrennt, sodass das Produkt **231** (1.5 g, 6.30 mmol, 89%) als farbloses Öl erhalten wurde.

**DC** [Kieselgel (PE/EA 50:1)]:  $R_f$  = 0.59.

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.89 (t,  $^3J_{\text{HH}}$  = 6.5 Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OSi}$ ), 3.40 (t,  $^2J_{\text{HH}}$  = 6.6 Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{Br}$ ), 0.91 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.09 (s, 6H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50.3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 63.5 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 33.2 ( $\text{CH}_2\text{Br}$ ), 25.8 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), -5.3 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ).

##### 3-(4-Methoxyphenyl)-prop-2-in-1-ol (**232**)<sup>[147]</sup>



Unter Schlenkbedingungen wurden 4-Iodanisol (500 mg, 2.1 mmol, 1.0 Äq.), Kupfer(I)-iodid (16 mg, 0.08 mmol, 0.04 Äq.), und Bis(triphenylphosphan)-palladium(II)chlorid (30 mg, 0.04 mmol, 0.02 Äq.) in DMF (20 mL) vorgelegt und auf  $-20^\circ\text{C}$  gekühlt. Dann wurde Triethylamin (1.12 mL, 8.1 mmol, 3.8 Äq.) zur Reaktionslösung gegeben. Anschließend wurde

[157] J. H. Hong, C.-H. Oh, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2009**, 30, 2626-2630.

das Alkin (435  $\mu\text{L}$ , 7.5 mmol, 3.5 Äq.) langsam bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  zugetropft. Nachdem die Reaktionslösung über Nacht rührte und dabei auf Raumtemperatur auftaute, wurde diese mit Wasser versetzt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel entfernt worden ist, wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (Petrolether/Ethylacetat 3:2) gereinigt. Das Produkt **232** (350 mg, 0,21 mmol) konnte als beiger Feststoff in einer Ausbeute von 98% erhalten werden.

**DC** [Kieselgel (Petrolether/Ethylacetat 3:2)]:  $R_f = 0.26$ .

**Schmp.**:  $59\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.38 (tt,  $^3J_{\text{HH}} = 2.5\text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 9.1\text{ Hz}$ , 2H, *m*-Ph-H-OMe), 6.85-6.82 (m, 2H, *o*-Ph-H-OMe), 4.48 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.81 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 159.9 ( $\text{C}_q\text{OMe}$ ), 133.5 (*m*Ph-CH-OMe), 114.6 ( $\text{C}_q\text{Ph-C}\equiv\text{C}$ ), 113.9 (*o*-Ph-H-OMe), 87.2 ( $\text{C}_q\text{-CH}_2\text{OH}$ ), 85.5 ( $\text{C}\equiv\text{CCH}_2$ ), 55.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 51.7 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ).

**IR** (Diamant-ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3262 (m), 2967 (w), 2899 (m), 2840 (w), 2232 (w), 2198 (w), 1602 (m), 1566 (m), 1506 (s), 1462 (m), 1440 (m), 1359 (m), 1322 (m), 1292 (m), 1249 (s), 1173 (m), 1109 (m), 1015 (s), 948 (m), 833 (s), 791 (m), 611 (m), 551 (m), 534 (m).

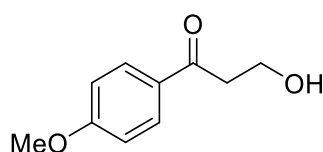
**UV/VIS** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 257 (4.33).

**MS** (ESI): 163 (31)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 185 (60)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 217 (3)  $[\text{M}+\text{Na}+\text{MeOH}]^+$ .

**HRESIMS**: ber. für  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 185.05785$

gef. 185.05740.

### 3-Hydroxy-1-(4-methoxyphenyl)-propan-1-on (**199**)<sup>[148]</sup>



In einem Rundkolben wurde das Alkin **232** (560 mg, 3.45 mmol, 1.0 Äq.) in Wasser (16 mL) vorgelegt und nach der Zugabe von *p*-Toluolsulfonsäure (119 mg, 0.69 mmol, 0.2 Äq.) unter Rückfluss 22 h erhitzt. Die abgekühlte Reaktionslösung wurde dreimal mit Ethylacetat

extrahiert und die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nachdem über Magnesiumsulfat getrocknet wurde, wurde das Lösungsmittel mittels Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (EA/PE 20:1) gereinigt. Das Produkt **199** (127 mg, 0.71 mmol) als gelber Feststoff in der Ausbeute von 33% erhalten.

**DC** [Kieselgel (EA/PE 20:1)]:  $R_f = 0.51$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.93 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 9.0$  Hz, 2H, Ph-*H*), 6.93 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 9.0$  Hz, 2H, Ph-*H*), 4.00 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 5.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4.72 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.16 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 5.5$  Hz, 2H,  $\text{C(=O)CH}_2$ ), 2.60 (s, br, OH).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 198.9 (C=O), 163.7 (Ph- $\text{C}_q\text{OCH}_3$ ), 130.3 (2C, Ph-*H*), 129.8 (Ph- $\text{C}_q$ ), 113.7 (2C, Ph-*H*), 58.1 (CHOH), 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 39.9 ( $\text{C(=O)CH}_2$ ).

**IR** (Diamant-ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3414 (m), 3075 (w), 2939 (m), 2900 (m), 2841 (m), 1666 (m), 1597 (s), 1574 (m), 1510 (m), 1462 (m), 1419 (m), 1363 (m), 1312 (m), 1251 (s), 1216 (m), 1167 (s), 1113 (m), 1026 (s), 979 (m), 875 (m), 832 (m), 632 (m), 602 (m), 568 (m).

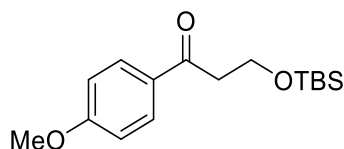
**UV/VIS** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 276 (4.19).

**MS** (ESI): 181 (20)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 203 (100)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 383 (81)  $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**HRESIMS**: ber. für  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 203.06841$

gef. 203.06790.

### 3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)-oxy)-1-(4-methoxyphenyl)-propan-1-on (233)



In einem Rundkolben wurden 3-Hydroxy-1-(4-methoxyphenyl)propan-1-on (107 mg, 0.59 mmol, 1.0 Äq.), DMAP (9 mg, 0.07 mmol, 0.12 Äq.) und Imidazol (96 mg, 1.41 mmol, 2.38 Äq.) in DCM vorgelegt und mittels Eisbad auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (125 mg, 0.83 mmol, 1.4 Äq.) zur Reaktionslösung gegeben und 2 h gerührt und auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionslösung wurde mit gesättigter

Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EA 1:1) gereinigt. Das Produkt **233** (151 mg, 0.51 mmol) wurde als gelber Feststoff in einer Ausbeute von 87% erhalten.

**DC** [Kieselgel (PE/EA 1:1)]:  $R_f = 0.90$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.95 (dt,  $^3J_{\text{HH}} = 9.0$  Hz, 2H, *o*-Ph-*H*-C(=O)), 6.93 (dt,  $^3J_{\text{HH}} = 9.0$  Hz, 2H, *m*-Ph-*H*-C(=O)), 4.04 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 6.7$  Hz, 2H, C(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.14 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 6.7$  Hz, 2H, C(=O)CH<sub>2</sub>), 0.86 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.04 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 197.8 (C(=O)), 163.6 (C<sub>q</sub>-OCH<sub>3</sub>), 130.5 (C<sub>q</sub>-Ph-C(=O)), 130.5 (*o*-Ph-*H*-C(=O)), 113.9 (*m*-Ph-*H*-C(=O)), 59.9 (SiOCH<sub>2</sub>), 55.7 (OCH<sub>3</sub>), 41.9 (C(=O)CH<sub>2</sub>), 26.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -5.4 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**IR** (Diamant-ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3017 (m), 2952 (m), 2930 (m), 2892 (m), 2857 (m), 1664 (m), 1603 (m), 1576 (m), 1508 (m), 1461 (m), 1420 (m), 1387 (m), 1360 (m), 1319 (m), 1252 (m), 1211 (m), 1177 (m), 1095 (m), 1027 (m), 1005 (m), 977 (m), 938 (m), 834 (s), 774 (s), 718 (m), 658 (m), 604 (m), 571 (m).

**UV/VIS** ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 272 (4.14).

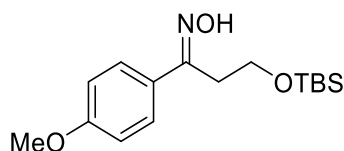
**MS** (ESI): 295 (28) [M+H]<sup>+</sup>, 317 (100) [M+Na]<sup>+</sup>, 611 (63) [2M+Na]<sup>+</sup>.

**HRESIMS**: ber. für C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>SiNa [M+Na]<sup>+</sup> = 317.15489

gef.

317.15461.

### 3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)-oxy)-1-(4-methoxyphenyl)-propan-1-on-oxim (**200**)



Unter Argon wurde 3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-1-(4-methoxyphenyl)propan-1-on (**233**, 133 mg, 0.513 mmol, 1.0 Äq.) in Methanol (8 mL) gelöst und Natriumacetat (44 mg, 0.542 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben. Nachdem Hydroxylaminhydrochlorid (37 mg, 0.542 mmol,

1.2 Äq.) zur Reaktionslösung gegeben wurde, wurde diese 2.5 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend kühlte die Reaktionslösung auf Raumtemperatur ab und das Lösungsmittel wurde mittels Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat gelöst und mit 2 M Natronlauge und Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (EA/PE 1:3) gereinigt. Das Produkt **200** (106 mg, 0.34 mmol) wurde als farbloses Öl in der Ausbeute von 67% erhalten.

**DC** [Kieselgel (PE/EA 3:1)]:  $R_f = 0.69$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 8.48 (s, br, 1H, NOH), 7.63 (m, 2H, Ph-H), 6.89 (m, 2H, Ph-H), 3.90 (t,  $^2J_{\text{HH}} = 6.9$  Hz, 2H,  $\text{C(=N)CH}_2\text{CH}_2$ ), 3.82 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.04 (t,  $^2J_{\text{HH}} = 6.9$  Hz, 2H,  $\text{C(=N)CH}_2$ ), 0.86 (s, 9H,  $\text{C(CH}_3)_3$ ), 0.02 (s, 6H,  $\text{Si(CH}_3)_2$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 160.4 (Ph-C-OMe), 157.1 (CNOH), 128.6 (Ph-C-C(=NOH)), 127.9 (*m*-Ph-C), 113.8 (*o*-Ph-C), 60.0 ( $\text{CH}_2\text{OSi}$ ), 55.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 30.6 ( $\text{C(=NOH)CH}_2$ ), 25.9 ( $\text{C(CH}_3)_3$ ), 18.3 ( $\text{C(CH}_3)_3$ ), -5.4 ( $\text{Si(CH}_3)_2$ ).

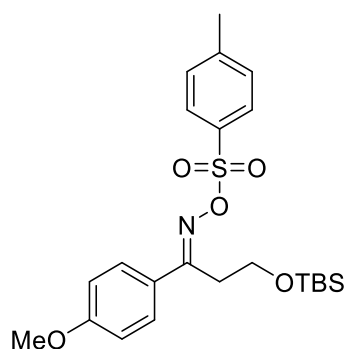
**MS** (ESI): 310 (64)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 332 (100)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 641 (57)  $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**HRESIMS**: ber. für  $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{SiNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 332.16579$

gef.

332.16540.

### 3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)-oxy)-1-(4-methoxyphenyl)-propan-1-on-O-tosyloxim (**194**)



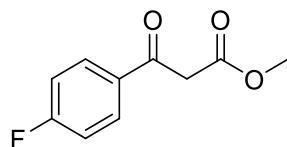
In einem Rundkolben wurde (*E*)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)-oxy)-1-(4-methoxyphenyl)-propan-1-on-oxim (**200**, 91 mg, 0.29 mmol, 1.0 Äq.) in *tert*-Butylmethylether (5 mL) vorgelegt und mittels Eisbad auf 0 °C gekühlt. Dann wurden Triethylamin (61  $\mu\text{L}$ , 0.44 mmol, 1.5 Äq.), DMAP (4 mg, 0.03 mmol, 0.1 Äq.) und Tosylchlorid (62 mg, 0.32 mmol, 1.1 Äq.) zugegeben und 48 h

zunächst bei 0 °C, dann bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Wasser gewaschen und die wässrige Phase anschließend mit *tert*-Butylmethylether zweimal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel mittels Rotationverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EA 3:2) gereinigt. Das Produkt **194** wurde mit einer Ausbeute von 84% erhalten.

**DC** [Kieselgel (PE/EA 3:2)]:  $R_f = 0.99$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.86 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 8.4$  Hz, 2H,  $\text{SO}_3\text{Ph-H}$ ), 7.65 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 9.0$  Hz, 2H,  $\text{MeOPh-H}$ ), 7.33 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 7.9$  Hz, 2H,  $\text{SO}_3\text{Ph-H}$ ), 6.91 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 9.0$  Hz, 2H,  $\text{MeOPh-H}$ ), 3.93 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 6.8$  Hz, 2H,  $\text{SiOCH}_2$ ), 3.86 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.06 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 6.9$  Hz, 2H,  $\text{C(=N)CH}_2$ ), 2.46 (s, 3H,  $\text{SO}_3\text{Ph-}p\text{-CH}_3$ ), 0.89 (s, 9H,  $\text{SiC(CH}_3)_3$ ), 0.05 ( $\text{Si(CH}_3)_2$ ).

### 3-(4-Fluorphenyl)-3-oxopropansäuremethylester (**206**)



In einem Rundkolben wurden unter Argon Natriumhydrid (2.43 g, 60.85 mmol, 2.8 Äq.) und Dimethylcarbonat (3.7 mL, 43.46 mmol, 2.0 Äq.) in trockenem Toluol (30 mL) vorgelegt und unter Rückfluss erhitzt. Dann wurde 4-Fluoracetophenon (3.00 g, 21.73 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem Toluol (15 mL) langsam zugegeben. Nachdem keine  $\text{H}_2$ -Entwicklung mehr beobachtet werden konnte, wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt und konz. Essigsäure (6.5 mL), sowie Eiswasser zugegeben bis alles gelöst ist. Anschließend wurde Ethylacetat zugefügt und die Phasen voneinander getrennt. Die organische Phase wurde mit Wasser und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EA 10:1) gereinigt. Das Produkt **206** (3.90 g, 19.89 mmol) wurde in der Ausbeute von 87% erhalten.

**DC** [Kieselgel (PE/EA 10:1)]:  $R_f = 0.28$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 8.02-7.95 (m, 2H,  $\alpha\text{-PH-H}$ ), 7.20-7.12 (m, 2H,  $m\text{-Ph-H}$ ), 3.99 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.76 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).



**$^{13}\text{C}$ -NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm]= 190.7 ( $\text{C}(=\text{O})\text{-Ph}$ ), 167.8 ( $\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ ), 167.7 ( $\text{C-F}$ ), 132.3 ( $\text{C}(=\text{O})\text{C}_q\text{-Ph}$ ), 131.3 ( $m\text{-Ph-C}$ ), 131.2 ( $m\text{-Ph-C}$ ), 116.1 ( $o\text{-Ph-C}$ ), 115.8 ( $o\text{-Ph-C}$ ), 52.5 ( $\text{CH}_3$ ), 45.6 ( $\text{CH}_2$ ).

**$^{19}\text{F}$ -NMR** (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm]= -104.2.

**IR** (Diamant-ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2956 (w), 1740 (s), 1685 (s), 1650 (m), 1625 (m), 1596 (s), 1508 (m), 1438 (m), 1411 (m), 1327 (m), 1268 (m), 1229 (s), 1204 (s), 1155 (s), 1102 (m), 1077 (w), 989 (m), 844 (s), 813 (m), 739 (w), 715 (w), 687 (w), 638 (w), 607 (m), 564 (s).

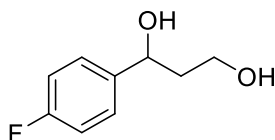
**MS** (ESI): 197 (5)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 219 (31)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 415 (100)  $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ , 611 (84)  $[3\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**HRESIMS**: ber. für  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{FO}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 219.04334$

gef.

219.04288.

### 1-(4-Fluorphenyl)-propan-1,3-diol (**208**)



Unter Argon wurde 3-(4-Fluorphenyl)-3-oxopropansäuremethylester (3.352 mg, 17.1 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem THF (60 mL) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Dann wurde LiHMDS (17.1 mL, 17.1 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und 30 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde  $\text{LiAlH}_4$  (34.2 mL, 34.2 mmol, 1 M in THF, 2.0 Äq.) langsam zur Reaktionslösung getropft und 2 h bei 0 °C gerührt. Nachdem die Mischung mit Wasser (924  $\mu\text{L}$ ) versetzt worden ist, wurde zweimal mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die Lösung wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EA 1:1) gereinigt. Das Produkt **208** (1.426 g, 8.4 mmol) in der Ausbeute von 49% erhalten.

**DC** [Kieselgel (PE/EA 1:1)]:  $R_f = 0.18$ .

**$^1\text{H}$ -NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm]= 7.31-7.26 (m, 2H,  $m\text{-Ph-H}$ ), 7.03-6.98 (m, 2H,  $o\text{-Ph-H}$ ), 4.88 (dd,  $^3J_{\text{HH}}=3.8$  Hz,  $^3J_{\text{HH}}=8.8$  Hz, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 3.81-3.71 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.34 (s, br, 2H, 2 OH), 1.96-1.80 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm]= 163.3 (C-F), 160.8 (C-F), 140.0 ( $\text{C(=O)C}_q\text{-Ph}$ ), 139.9 ( $\text{C(=O)C}_q\text{-Ph}$ ), 127.3 (*m*-Ph-C), 127.2 (*m*-Ph-C), 115.3 (*o*-Ph-C), 115.1 (*o*-Ph-C), 73.2 (CHOH), 60.9 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 40.4 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ).

**$^{19}\text{F}$ -NMR** (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm]= -115.6.

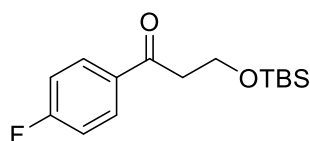
**IR** (Diamant-ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3319 (m, br), 2945 (w), 1605 (m), 1509 (s), 1418 (m), 1221 (s), 1158 (m), 1047 (s), 1016 (m), 834 (s), 772 (w), 638 (w), 572 (w), 549 (w).

**MS** (ESI): 193 (100)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**HRESIMS**: ber. für  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{FO}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 193.0653$

gef. 193.06364.

### 3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)-oxy)-1-(4-fluorophenyl)-propan-1-on (204)



Unter Argon wurde Methyl-3-(4-fluorophenyl)-3-oxopropansäureester (**206**, 6.362 g, 32 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem THF (120 mL) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Dann wurde LiHMDS (32 mL, 32 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und 30 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde  $\text{LiAlH}_4$  (64 mL, 64 mmol, 1 M in THF, 2.0 Äq.) langsam zur Reaktionslösung getropft und 2 h bei 0 °C gerührt. Nachdem die Mischung mit Wasser versetzt worden ist, wurde zweimal mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die Lösung wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt (6.19 g, 37 mmol) wurde ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

Das Rohprodukt (6.19 g, 37.0 mmol, 1.00 Äq.) wurde in Dichlormethan (120 mL) vorgelegt und TBSCl (1.4 Äq.), DMAP (540 mg, 4.4 mmol, 0.12 Äq.), sowie Imidazol (6 g, 88.0 mmol, 2.38 Äq.). Die Reaktionslösung wurde mittels Eisbad auf 0 °C gekühlt und 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Nachdem die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt wurde, wurde die Lösung mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat

getrocknet und säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EA 10:1) gereinigt. Das Produkt **204** (329 mg, 1.16 mmol) in der Ausbeute von 4% über zwei Stufen erhalten werden.

**DC** [Kieselgel (PE/EA 10:1)]:  $R_f = 0.57$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 8.19-8.13 (m, 2H, *o*-Ph-*H*), 7.32-7.24 (m, 2H, *m*-Ph-*H*), 4.21 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 6.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OTBS}$ ), 3.31 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 6.5$  Hz, 2H,  $\text{C(=O)CH}_2$ ), 1.01 (s, 9H,  $\text{C(CH}_3)_3$ ), 0.20 (s, 6H,  $\text{Si(CH}_3)_2$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 197.7 ( $\text{C(=O)-Ph}$ ), 167.4 ( $\text{C-F}$ ), 133.8 ( $\text{C(=O)C}_q\text{-Ph}$ ), 130.9 (*m*-Ph-C), 130.8 (*m*-Ph-C), 115.7 (*o*-Ph-C), 115.4 (*o*-Ph-C), 59.4 ( $\text{CH}_2\text{OTBS}$ ), 41.6 ( $\text{C(=O)CH}_2$ ), 25.9 ( $\text{C(CH}_3)_3$ ), 18.2 ( $\text{C(CH}_3)_3$ ), -5.4 ( $\text{Si(CH}_3)_2$ ).

**$^{19}\text{F-NMR}$**  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = -105.9.

**IR** (Diamant-ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2954 (w), 2930 (w), 2886 (w), 2857 (w), 1685 (w), 1599 (w), 1508 (w), 1470 (w), 1389 (w), 1361 (w), 1253 (m), 1225 (m), 1156 (w), 1093 (s), 1008 (w), 983 (w), 938 (w), 832 (s), 774 (s), 734 (w), 663 (w), 597 (w), 561 (w).

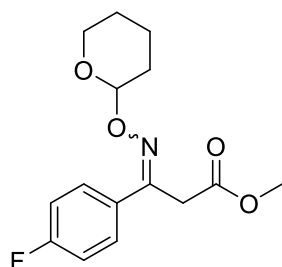
**MS** (ESI): 283 (18)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 307 (100)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**HRESIMS**: ber. für  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{FO}_2\text{Si}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 305.13490$

gef.

305.13455

### Methyl-3-(4-fluorphenyl)-3-(((tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)imino)propanoat (**209b**)



Unter Argon wurde Methyl-3-(4-fluorphenyl)-3-oxopropanoat (**206**, 100 mg, 0.51 mmol, 1.0 Äq.) in Methanol (8 mL) vorgelegt. Zu der Lösung wurden Natriumacetat (50 mg, 0.61 mmol, 1.2 Äq.) und *O*-(Tetrahydro-2*H*-pyran)-2-ylhydroxylamin (72 mg, 0.61 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben und 2.5 h unter Rückfluss erhitzt. Nachdem die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt war, wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt

und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen. Die organische Phase wurde mit 2 M Natronlauge und dest. Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EA 3:1) gereinigt. Das Produkt **209b** (123 mg, 0.42 mmol) wurde in der Ausbeute von 82% erhalten.

**DC** [Kieselgel (PE/EA 3:1)]:  $R_f = 0.66$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.99 (m, 2H, *m*-Ph-*H*), 7.16 (m, 2H, *o*-Ph-*H*), 4.72 (m, 1H, OCHO), 3.99 (s, 2H,  $\text{C(=O)CH}_2$ ), 3.75 (m, 5H,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.65 (m, 6H,  $\text{CH(CH}_2)_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 190.7 ( $\text{C(=O)-Ph}$ ), 167.7 (C-F), 164.8 ( $\text{C=N}$ ), 132.3 ( $\text{C(=O)C}_q\text{-Ph}$ ), 131.2 (*m*-Ph-C), 131.1 (*m*-Ph-C), 116.0 (*o*-Ph-C), 115.8 (*o*-Ph-C), 102.3 (OCHO), 62.4 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 52.6 ( $\text{CH}_3$ ), 45.7 ( $\text{C(=N)CH}_2$ ), 28.7 ( $\text{CHCH}_2$ ), 25.2 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 19.5 ( $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ).

**$^{19}\text{F-NMR}$**  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = -104.2.

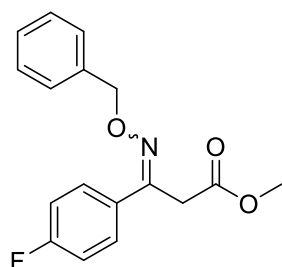
**MS** (ESI): 318 (100)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**HRESIMS**: ber. für  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{FNO}_4$   $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 318.11175$

gef.

318.11133

### 3-((Benzyloxy)-imino)-3-(4-fluorphenyl)-propansäuremethylester (**209c**)



Unter Argon wurde 3-(4-Fluorphenyl)-3-oxopropansäuremethylester (**206**, 100 mg, 0.51 mmol, 1.0 Äq.) in Methanol (8 mL) vorgelegt und Natriumacetat (50 mg, 0.61 mmol, 1.2 Äq.), sowie *O*-Benzylhydroxylaminhydrochlorid (98 mg, 0.61 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben. Nachdem 18 h unter Rückfluss erhitzt wurde, kühlte die Reaktionslösung auf Raumtemperatur ab. Das Lösungsmittel wurde mittels Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen. Die organische Phase wurde mit 2 M Natronlauge und dest. Wasser

gewaschen. Anschließend wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EA 8:1) gereinigt. Das Produkt **209c** (149 mg, 0.49 mmol), wurde in der Ausbeute von 97% erhalten.

**DC** [Kieselgel (PE/EA 8:1)]:  $R_f = 0.47$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.65-7.60 (m, 2H, FCCHCH), 7.39-7.28 (m, 5H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.08-7.02 (m, 2H, FCCH), 5.25 (s, 2H,  $\text{NOCH}_2$ ), 3.77 (s, 2H,  $(\text{C}=\text{N})\text{CH}_2$ ), 3.63 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 169.1 (C=O), 164.7 (C-F), 150.5 (C=N), 137.5 ( $\text{CH}_2\text{-Ph-C}_q$ ), 131.4 (C(=N)- $\text{C}_q$ ), 128.5 ( $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 128.3 ( $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 128.3 (FCCHCH), 128.1 ( $2\times\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 128.0 (FCCHCH), 127.9 ( $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 115.6 (FCCH), 115.3 (FCCH), 76.6 ( $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 52.2 ( $\text{CH}_3$ ), 33.1 ( $(\text{C}=\text{N})\text{CH}_2$ ).

**$^{19}\text{F-NMR}$**  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = -112.1.

**IR** (Diamant-ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2952 (w), 1738 (s), 1603 (m), 1510 (s), 1454 (m), 1435 (m), 1347 (m), 1317 (m), 1255 (m), 1228 (s), 1157 (s), 1102 (w), 1083 (w), 1014 (s), 934 (m), 911 (m), 890 (m), 838 (s), 732 (s), 698 (s), 620 (m), 574 (m), 544 (m), 524 (m).

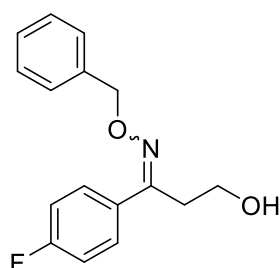
**MS** (ESI): 302 (91)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 324 (100)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 625 (9)  $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**HRESIMS**: ber. für  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{FNO}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 324.10119$

gef.

324.10079

### 1-(4-Fluorphenyl)-3-hydroxypropan-1-on-O-benzyloxim (**210c**)



Unter Argon wurde Methyl-3-((benzyloxy)-imino)-3-(4-fluorphenyl)-propanoat (**209c**, 147 mg, 0.49 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem THF (3 mL), vorgelegt und mittels Eisbad auf 0 °C gekühlt.

Dann wurde LiHMDS (490  $\mu\text{L}$ , 1 M in THF, 0.49 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und 30 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde  $\text{LiAlH}_4$  (980  $\mu\text{L}$ , 1 M in THF, 0.98 mmol, 2.0 Äq.) zur Reaktionslösung gegeben und 2 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser versetzt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit dest. Wasser, sowie ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde mittels Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EA 5:1) gereinigt. Das Produkt **210c** (38 mg, 0.14 mmol) wurde in der Ausbeute von 28% (40% brsm) erhalten.

**DC** [Kieselgel (PE/EA 5:1)]:  $R_f = 0.16$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.68-7.62 (m, 2H,  $\text{FCCHCH}$ ), 7.41-7.28 (m, 5H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.08-7.00 (m, 2H,  $\text{FCCH}$ ), 5.22 (s, 2H,  $\text{NOCH}_2$ ), 3.83 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 6.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.04 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 6.6$  Hz, 2H,  $\text{C(=N)CH}_2$ ), 1.84 (s, br, 1H, OH).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 165.1 (C-F), 155.5 (C=N), 137.5 ( $\text{CH}_2\text{-Ph-C}_q$ ), 131.7 (C(=N)- $\text{C}_q$ ), 128.4 ( $\text{FCCHCH}$ ), 128.4 ( $2 \times \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 128.3 ( $\text{FCCHCH}$ ), 128.3 ( $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 128.0 ( $2 \times \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 115.6 ( $\text{FCCH}$ ), 115.3 ( $\text{FCCH}$ ), 76.5 ( $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 59.9 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 30.8 (C(=N) $\text{CH}_2$ ).

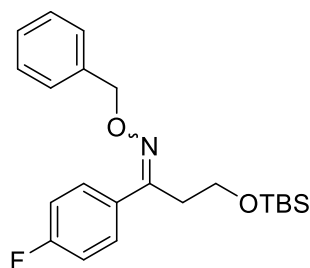
**$^{19}\text{F-NMR}$**  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = -112.4.

**MS** (ESI): 274 (20)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 296 (100)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 569 (14)  $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**HRESIMS**: ber. für  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{FNO}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 296.10627$

gef. 296.10593.

### 3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)-oxy)-1-(4-fluorphenyl)-propan-1-on-O-benzyloxim (**211**)



Unter Argon wurde 1-(4-Fluorphenyl)-3-hydroxypropan-1-on-O-benzyloxim (**210c**, 86 mg, 0.31 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem DCM (10 mL) vorgelegt und DMAP (5 mg, 0.04 mmol, 0.12 Äq.), sowie Imidazol (50 mg, 0.74 mmol, 2.38 Äq.). Mittels Eisbad wurde das

Reaktionsgemisch auf 0 °C gekühlt und TBSCl (65 mg, 0.43 mmol, 1.4 Äq.) wurden zu gegeben und 2 h bei 0 °C gerührt. Nach dem die Reaktionslösung Raumtemperatur erreicht hatte, wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde mittels Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EA 8:1) gereinigt. Das Produkt **211** (117 mg, 0.30 mmol) wurde in der Ausbeute von 97% erhalten.

**DC** [Kieselgel (PE/EA 8:1)]:  $R_f = 0.95$ .

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.91-7.86 (m, 2H, FCCH), 7.61-7.51 (m, 5H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.25-7.19 (m, 2H, FCCHCH), 5.41 (s, 2H, NOCH<sub>2</sub>), 4.05 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=6.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.18 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=6.7 Hz, 2H, C(=N)CH<sub>2</sub>), 1.02 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.15 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 164.6 (C-F), 155.8 (C=N), 138.0 (CH<sub>2</sub>-Ph-C<sub>q</sub>), 132.2 (C(=N)-C<sub>q</sub>), 128.6 (FCCHCH), 128.3 (3xCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 127.8 (2xCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 115.2 (FCCH), 76.4 (CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 59.8 (CH<sub>2</sub>OSi), 31.3 (C(=N)CH<sub>2</sub>), 25.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.5 ((C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -5.6 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>19</sup>F-NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = -113.1.

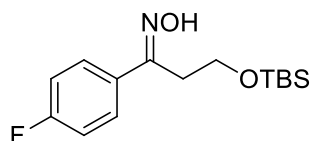
**IR** (Diamant-ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2954 (w), 2929 (w), 2857 (w), 1604 (w), 1510 (m), 1469 (w), 1362 (w), 1254 (m), 1231 (m), 1159 (w), 1096 (m), 1016 (m), 928 (w), 832 (s), 775 (s), 728 (m), 696 (m), 662 (w), 611 (w), 569 (w).

**MS** (ESI): 388 (16) [M+H]<sup>+</sup>, 410 (100) [M+Na]<sup>+</sup>, 426 (7) [M+K]<sup>+</sup>.

**HRESIMS**: ber. für C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>FNO<sub>2</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup> = 410.55359.

gef. 410.19258.

### 3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)-oxy)-1-(4-fluorphenyl)-propan-1-on-oxim (**203**)



Unter Argon wurde **204** (240 mg, 0.85 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem Methanol (15 mL) vorgelegt und nach Zugabe von Natriumacetat (84 mg, 1.02 mmol, 1.2 Äq.) und Hydroxylaminhydrochlorid (71 mg, 1.02 mmol, 1.2 Äq.) wurde 2.5 h unter Rückfluss erhitzt.

Nachdem die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt war, wurde das Lösungsmittel mittels Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen. Die organische Phase wurde jeweils mit 2 N Natronlauge und dest. Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EA 8:1) gereinigt. Das Produkt **203** (147 mg, 0.49 mmol) wurde in der Ausbeute von 48% erhalten.

**DC** [Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat (8:1)]:  $R_f = 0.59$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.87-7.82 (m, 2H, *o*-Ph-*H*), 7.25-7.19 (m, 2H, *m*-Ph-*H*), 4.08 (t,  $^3J_{\text{HH}}=6.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OTBS}$ ), 3.20 (t,  $^3J_{\text{HH}}=6.6$  Hz, 2H,  $\text{C(=NOH)CH}_2$ ), 1.01 (s, 9H,  $\text{C(CH}_3)_3$ ), 0.17 (s, 6H,  $\text{Si(CH}_3)_2$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 164.6 (C-F), 157.0 ( $\text{C(=NOH)}$ ), 132.4 ( $\text{C(=O)C}_q\text{-Ph}$ ), 128.6 (*m*-Ph-C), 128.5 (*m*-Ph-C), 115.4 (*o*-Ph-C), 115.2 (*o*-Ph-C), 59.9 ( $\text{CH}_2\text{OTBS}$ ), 30.7 ( $\text{C(=NOH)CH}_2$ ), 25.9 ( $\text{C(CH}_3)_3$ ), 18.2 ( $\text{C(CH}_3)_3$ ), -5.5 ( $\text{Si(CH}_3)_2$ ).

**$^{19}\text{F-NMR}$**  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = -112.8.

**IR** (Diamant-ATR):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2954 (w), 2930 (w), 2858 (w), 1602 (w), 1512 (m), 1469 (w), 1255 (m), 1232 (m), 1160 (w), 1098 (m), 970 (w), 937 (w), 834 (s), 777 (m), 724 (w), 663 (w), 588 (m).

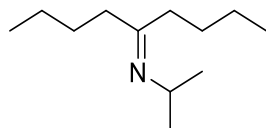
**MS** (ESI): 298 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 320 (99)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**HRESIMS**: ber. für  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{FNO}_2\text{Si}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 320.14580$

gef.

320.14535.

### ***N*-Isopropylnonan-5-imin (214)**



Unter Argon wurden 5-Nonan (**212**, 1.4 mL, 14.06 mmol, 1.0 Äq.) und Isopropylamin (6.0 mL, 70.30 mmol, 5.0 Äq.) in Diethylether (30 mL) und Magnesiumsulfat (2 g), vorgelegt und mittels Eisbad auf 0 °C gekühlt. Dann wurde Titan-tetrachlorid (9.84 mL, 9.84 mmol, 0.7 Äq.), 1 M in DCM) zur Reaktionslösung gegeben. Die Lösung taute auf und rührte über Nacht bei



Raumtemperatur. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf ein Gemisch aus 0.5 M Natronlauge und Diethylether gegeben und noch zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dann über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt **214** (1.9 g, 10.37 mmol) als gelbes Öl in der Ausbeute von 74% erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.60 (quin,  $^3J_{\text{HH}} = 6.2$  Hz, 1H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHN), 2.18 (m<sub>c</sub>, 4H, N=C(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 1.36 (m<sub>c</sub>, 8H, CH<sub>2</sub>), 1.04 (s, 3H, NCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.01 (s, 3H, NCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.85 (m, 6H, N=C(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 170.4 (C=N), 49.6 (CHN), 40.3 (CH<sub>2</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 23.9 (2xCH<sub>2</sub>), 23.1 (CH<sub>2</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>), 14.0 (CH<sub>3</sub>), 13.8 (CH<sub>3</sub>).

**IR** (Diamant-ATR):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3371 (w), 3309 (w), 2959 (s), 2933 (s), 2872 (m), 1713 (m), 1646 (m), 1542 (m), 1463 (m), 1407 (m), 1379 (m), 1259 (w), 1170 (w), 1131 (m), 1044 (m), 737 (w), 562 (w).

**UV/VIS** (CHCl<sub>3</sub>):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 240 (2.70).

## 5 Abkürzungsverzeichnis

Äq.	Äquivalent
ATR	Abgeschwächte Totalreflexion (engl. attenuated total reflection)
Bn	Benzyl
Bs	Brosyl
brsm	based on recovered starting material
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
DIC	<i>N,N'</i> -Diisopropylcarbodiimid
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure (engl. deoxyribonucleic acid)
EA	Ethylacetat
EC <sub>50</sub>	mittlere effektive Konzentration
EDCI	<i>N</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N</i> -ethylcarbodiimid
EI	Elektronenstoßionisation
ESI	Elektrosprayionisation
Et	Ethyl
FPP	Farnesylpyrophosphat
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
GFP	grün fluoreszierendes Protein
GPP	Geranylpyrophosphat
HAT	Histonacetyltransferase
HCV	Hepatitis C-Virus
HDAC	Histon-Deacetylase
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
HOSA	Hydroxylamin- <i>O</i> -sulfonsäure

---

HR	hochauflösend (engl. high resolution)
HSQC	heteronuclear single quantum coherence
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
IBX	<i>o</i> -Iodoxybenzoesäure
IC <sub>50</sub>	halbe inhibitorische Konzentration
IR	Infrarotspektroskopie
ISC	intersystem crossing
<i>J</i>	Kopplungskonstante
kat.	katalytische Menge
konz.	konzentriert
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
Me	Methyl
Ms	Mesyl
MM2	Kraftfeldmethode zur Optimierung von Strukturen
MS	Massenspektrometrie
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
mw	Mikrowelle
NAD	Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NHPI	<i>N</i> -Hydroxyphthalimid
NHS	<i>N</i> -Hydroxysuccinimid
NMR	Kernresonanzspektroskopie (engl. nuclear magnetic resonance)
Ns	Nosyl
NOESY	nuclear Overhauser effect spectroscopy
PAL	Photoaffinitätsmarkierung (engl. photoaffinity labeling)
Pd/C	Palladium auf Kohle (5%ig)
PE	Petrolether
PPTS	Pyridinium- <i>p</i> -toluolsulfonat
<i>R<sub>f</sub></i>	Retentionsfaktor
RIES	rearrangement in excited state
RNA	Ribonukleinsäure

Raumtemp. Raumtemperatur

SAR Struktur-Wirkungs-Beziehung (engl. structure-activity relationship)

SIRT Sirtuin (ein Enzym mit mehreren Regulations-Proteinen, vgl. HDAC)

Schmp. Schmelzpunkt

TBME *tert.*-Butylmethylether

TBS *tert.*-Butyldimethylsilyl

TEA Triethylamin

Tf Triflyl

TFA Trifluoressigsäure

THF Tetrahydrofuran

THP Tetrahydropyranyl

TIPS Triisopropylsilyl

TLC-MS Dünnschichtchromatografie-Massenspektrometrie

TMS Tetramethylsilan

TMSI Trimethylsilyliodid

Ts Tosyl

Tr Trityl

Tyr Tyrosin

UV/Vis Spektroskopie im Ultraviolett-/sichtbaren Bereich